

**RIESGO DE CÁNCER EN AGRICULTORES EXPUESTOS A GLIFOSATO: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

Universidad de la Costa-CUC

Departamento de Civil y Ambiental

MAESTRÍA DE INVESTIGACIÓN EN DESARROLLO SOSTENIBLE

MIDES

Autor: Anyeris Llanos Polo



Barranquilla, Colombia

2020

**RIESGO DE CÁNCER EN AGRICULTORES EXPUESTOS A GLIFOSATO: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

Universidad de la Costa CUC

Departamento de Civil y Ambiental

MAESTRÍA DE INVESTIGACIÓN EN DESARROLLO SOSTENIBLE

MIDES

Trabajo de Grado para optar por el título de Magíster en Desarrollo Sostenible

Autor: Anyeris Llanos Polo

Tutor: PhD. Carlos Eduardo Schnorr

Co- tutor: PhD. Luis Silva

Línea de investigación: Gestión y Sostenibilidad Ambiental

Barranquilla, Colombia

2020

NOTA DE ACEPTACIÓN

Presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Barranquilla, diciembre de 2020

Dedicatoria

A mi familia que siempre estuvieron apoyándome en cada paso y me impulsan a ser una
mejor versión de mí.

Agradecimientos

Primeramente, *a Dios*, por ser mi guía y mi fuerza en todos los momentos cruciales en mi vida.

A mis padres, que siempre han apoyado cada una de las decisiones que he tomado, y cada día me reafirman su amor y entrega, ustedes son mi motor para ser una mejor persona y lograr cada cosa que me propongo.

A mis hermanos, cuñadas y sobrina, que me impulsan a perseguir mis sueños y no desfallecer en el camino, alentándome y animándome a seguir.

A mi tutor Carlos Schnorr, de quien aprendo cada día como ser una excelente investigadora, quien estuvo para brindarme conocimiento desde el momento cero y me enseñó que todo en la vida tiene su ciencia, infinitas gracias por su paciencia y apoyo en cada una de las etapas.

A mis amigos, que estuvieron detrás de bambalinas apoyándome, animándome e impulsándome a terminar y no desfallecer.

A todos los docentes de la Maestría en Desarrollo Sostenible, cada una de las clases y enseñanzas nos permitió crear y lograr lo que hoy conseguimos como trabajo de grado. Y finalmente agradezco a cada persona que siempre confió en mí, que me impulso a continuar y que de alguna forma me dio su apoyo en la realización de este proyecto.

Resumen

El uso de herbicidas como el glifosato ha aumentado y paralelamente ha incrementado también la preocupación general acerca de los riesgos asociados. Incluso la *Environmetal Protetion Agency*- USEPA y la *International Agency for Research on Cancer*- IARC han debatido de la posible asociación entre la exposición al glifosato y el cáncer en agricultores obteniendo diferentes resultados. Así, el objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis fue evaluar el riesgo de cáncer en agricultores ocupacionalmente expuestos al glifosato. En la revisión fueron incluidos estudios de cohorte, casos control y revisiones sistemáticas, cuya población fueron agricultores expuesto al glifosato, y con diagnóstico médico de cáncer. En total se identificaron 313 estudios potenciales, de los cuales solo 6 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. El metaanálisis reveló un mayor riesgo de linfoma de no Hodgkin (OR 0,39; IC95%=0,35-0,41; Z= 31.37 y $p < 0.00001$), linfoma de Hodgkin (OR 0,36; IC95%= 0,15- 0,30; Z= 9.86 y $p < 0.00001$), y mieloma múltiple (OR 0,04; IC95%= 0,03- 0,05; Z= 30.27 $p < 0.00001$) en los agricultores expuestos en comparación con los agricultores no expuestos. Estos resultados son la base para estudios futuros sobre el potencial efecto cancerígeno en los agricultores que se exponen a diario al glifosato. Además, buscan contribuir para establecer normas de seguridad y salud en protección de los trabajadores agrícolas.

Palabra clave: herbicida, agricultor, neoplasia, salud, riesgo, exposición

Abstract

The use of herbicides such as glyphosate has increased and at the same time general concern about the increased associated risks. Further, the Environmental Protection Agency-USEPA and the International Agency for Research on Cancer-IARC have discussed the possible association between glyphosate exposure and cancer in farmers reporting different results. Thus, the objective of this systematic review and meta-analysis was to evaluate the risk of cancer in farmers occupationally exposed to glyphosate. Cohort studies, case controls and systematic reviews were included, whose population was farmers exposed to glyphosate, and with a medical diagnosis of cancer. In total, 313 potential studies were identified, of which only 6 studies met the inclusion and exclusion criteria. The meta-analysis revealed a higher risk of non-Hodgkin lymphoma (OR 0.39; 95% CI = 0.35-0.41; $Z = 31.37$ and $p < 0.00001$), Hodgkin lymphoma (OR 0.36; 95% CI = 0.15-0.30; $Z = 9.86$ and $p < 0.00001$), and multiple myeloma (OR 0.04; 95% CI = 0.03-0.05; $Z = 30.27$ $p < 0.00001$) in exposed farmers compared to farmers not exposed. These results are the basis for future studies on the potential carcinogenic effect in farmers who are exposed to glyphosate on a daily basis. Further, our results seek to contribute to establish safety and health standards for the protection of agricultural workers.

Keyword: herbicide, farmers, neoplasm, health, risk, exposure

Contenido

Lista de tablas y figuras.....	12
1. Introducción.....	13
2. Objetivos.....	19
2.1. Objetivo general:.....	19
2.2. Objetivos específicos.....	19
3. Marco Teórico.....	20
3.1. Trabajadores agrícolas.....	20
3.2. Pesticidas.....	21
3.2.1. Fungicidas.....	26
3.2.2. Insecticidas.....	27
3.2.3. Herbicidas.....	27
3.3. Glifosato.....	28
3.3.1. Mecanismos de acción.....	29
3.3.2. Efectos no específicos del glifosato.....	30
3.4. Cáncer.....	32
3.4.1. Cáncer en agricultores.....	35
4. Estado del arte.....	37
5. Metodología.....	44
5.1. Protocolo de Investigación.....	44
5.1.1. Pregunta de Investigación.....	44
5.1.2. Estrategia de Búsqueda.....	45

RIESGO DE CÁNCER EN AGRICULTORES EXPUESTOS A GLIFOSATO 9

5.1.3.	Selección de artículos.....	46
5.1.4.	Criterios de Inclusión y exclusión.....	46
	Criterios de	
	inclusión.....	46
	Criterio de exclusión.....	47
5.1.5.	Valoración crítica.....	47
5.1.6.	Extracción de datos.....	47
5.2.	Metaanálisis.....	48
5.2.1.	Síntesis de datos.....	48
6.	Resultados.....	50
6.1.	Selección de artículos.....	50
6.2.	Característica de los estudios.....	52
6.3.	Riesgo de cáncer.....	56
6.4.	Tipos de cáncer en agricultores.....	57
6.4.1.	Linfoma de no Hodgkin.....	58
6.4.2.	Linfoma de Hodgkin.....	58
6.4.3.	Mieloma múltiple.....	59
6.5.	Discusiones.....	60
7.	Conclusiones.....	66
8.	Recomendaciones.....	68
9.	Bibliografía.....	69
10.	Anexo.....	85

Lista de tablas

Tablas

Tabla 1. Clasificación de los tipos de pesticidas más usados	22
Tabla 2. Pruebas diagnósticas para cáncer	33
Tabla 3. Evaluación metodológica de los estudios caso- control a través de Newcastle Ottawa Scale	51
Tabla 4. Característica de estudios incluidos en el meta análisis tipos de cáncer e instrumento utilizado	54

Lista de figuras

Figuras

Figura 1. Estructural molecular del glifosato. <i>Fuente:</i> Tomado de la monografía del IARC (IARC, 2017)	29
Figura 2. Ruta de inhibición de la vía shikimato por el glifosato. <i>Fuente:</i> Tomado de Helander et al., 2012.....	30
Figura 3. Registro del protocolo de investigación en PROSPERO.....	50
Figura 4. Diagrama de flujo selección de estudios para el metanálisis.	52
Figura 5. Metaanálisis de la exposición al glifosato en agricultores y el riesgo de cáncer. .	56
Figura 6. <i>Funnel plot</i> de los estudios de riesgo de cáncer en agricultores expuesto al glifosato. Elaboración propia.....	57
Figura 7. Riesgo de Linfoma de no Hodgkin en agricultores expuestos al glifosato	58
Figura 8. Riesgo de linfoma de hodgkin en agricultores expuestos al glifosato	59
Figura 9. Riesgo de Mieloma múltiple en agricultores expuestos al glifosato.....	59

Anexos

Anexo 1. Modelo de protocolo de revisión sistemática.....	85
Anexo 2. Tabla de revisión de literatura en Pubmed.....	90
Anexo 3. Tabla de revisión de literatura base de datos Scopus.....	93
Anexo 4. Tabla de revisión de literatura en base de datos Web of science.....	95
Anexo 5. Formato de selección de artículo	97
Anexo 6. Formato de evaluación de calidad NewCastle Ottawa	98
Anexo 7. Formato extracción de datos	101
Anexo 8. Modelo de Artículo de Protocolo.....	102

1. Introducción

La agricultura es considerada uno de los más importantes sectores productivos para la economía y actualmente es el sector que más empleos genera. Según datos estadísticos de la *Food and Agricultural Organization* (FAO) de las Naciones Unidas, cerca de 28% de la población mundial (más de 7631.1 millones de personas) trabaja y vive de la agricultura, lo que representa un valor agregado agrícola por trabajador de U\$ 3331 (FAOSTAT, 2017). En total, se estima que en todo el mundo la agricultura como sector aporta a la economía U\$ 2.258.311 millones de dólares cada año (FAOSTAT, 2019). Para el caso de Colombia, la agricultura también se suma como un sector productivo importante a nivel nacional, representando en 2019 cerca de 3.4% del crecimiento del Producto Interno Bruto (Ministerio de Agricultura de Colombia, 2019). El crecimiento de la agricultura colombiana en el año 2018 fue impactado sobre todo por los cultivos de arroz (7.5 %), leguminosas frescas o secas (2,9 %), café pergamino (11,2 %) y frutas y nueces (10,3 %) (Ministerio de Agricultura de Colombia, 2019).

Adicionalmente, las proyecciones de la FAO indican que la importancia económica de la agricultura incrementará en los próximos años en consecuencia del incremento en la demanda por alimentos y de los rendimientos de los principales cultivos. Para cubrir este aumento, será necesario producir cerca de 50% más de alimentos, forraje y biocombustible (FAO, 2017a). Por ejemplo, se estima que solamente la demanda de cereales destinados tanto al consumo humano como animal podrá alcanzar unos 3 mil millones de toneladas en 2050 (FAO, 2009). Un incremento de cerca de 30% en comparación a la cifra actual de cerca de 2,1 mil millones de toneladas de cereales. Además, entre 1961 y 2009 la superficie

agrícola mundial creció un 12% y la producción agrícola un 150%, para atender a la creciente demanda (FAO, 2017c).

Entre las consecuencias importantes del incremento en la producción agrícola está el aumento en la producción, mercadeo y consumo de pesticidas. Solamente entre 1974 y 2014 se estima que el uso de los pesticidas se multiplicó por más de 250 veces, pasando de 0,4 millones de kg en 1974 a 113 millones en 2014 (Solomon, 2016). En especial, entre los diferentes tipos de pesticidas, el uso de los herbicidas ha incrementado de volumen año a año, impactando incluso la demanda por mano de obra al reemplazar en algunos casos el laboreo mecánico y manual en el campo (Burger & Fernández, 2004). En los Estados Unidos, por ejemplo, los herbicidas representaron el 65% de todos los gastos de pesticidas en 2007, representando un costo de aproximadamente \$ 5.1 mil millones a los agricultores (Kniss, 2017). En Colombia, se estima que el costo del glifosato a corte de 2017 fue de 64 mil millones de pesos utilizando un aproximado de 4.7 millones de lt-kg de este pesticida (MINAGRICULTURA, 2018).

El glifosato, compuesto activo utilizado en las formulaciones comerciales como o Roundup® y otros herbicidas a base de glifosato-GBH, es probablemente el herbicida más usado en todo el mundo. Se estima que solo en 2014 fueron usados más de 29 millones de kilogramos de glifosato, en más de 130 países diferentes (Instituto Nacional de Salud, 2015). A nivel global, Japón (14.00 kg/ Ha), China (11.01kg/Ha), Países Bajos (10,11kg/ Ha) y Italia (7.42 Kg/Ha) se destacan como los países que más utilizan este herbicida (FAO, 2019). Sin embargo, se estima que Colombia está entre los países en el continente americano que más utilizan este herbicida, consumiendo actualmente 53 mil toneladas de glifosato. El consumo nacional incluso fue estimulado por el programa “Plan Colombia” de erradicación de cultivos de coca y amapola, a través del cual se vertían un promedio de 10,5

litros de glifosato por hectárea, en un territorio de 1.600.000 Ha (Bravo & Naranjo, 2016). Sin embargo, en el continente americano la lista de los mayores consumidores es liderada por Estados Unidos con 406 mil toneladas, Brasil con 216 mil toneladas y Argentina 123 mil toneladas (FAOSTAT, 2019).

Por un lado, el uso creciente de herbicidas como el glifosato ha incrementado la preocupación general acerca de los riesgos asociados a su aplicación debido a su potencial toxico en especies “no objetivo”, incluyendo humanos. En los últimos años, diversos estudios han generado evidencias tanto para efectos secundarios agudos como crónicos en los individuos expuestos al glifosato (Solomon, 2019). Actualmente, los posibles efectos a largo plazo de la exposición crónica a bajas concentraciones de glifosato han sido relacionadas con enfermedades como cáncer, Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrofia, asma, bronquitis, infertilidad, defectos de nacimiento, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, autismo, diabetes, y obesidad (Mostafalou & Abdollahi, 2017). Además, existen evidencias que sugieren la posibilidad de afectaciones fisiopatológicas asociadas a la exposición crónica al glifosato que aún no se han descrito en la literatura (Connolly et al., 2018).

Por otro lado, existen caso donde los riesgos de la exposición al glifosato a la salud humana son considerados menos importantes en comparación a otros tipos de riesgos. En especial, en Colombia y otros países los posibles impactos ambientales y a la salud humana asociados con el uso de glifosato destinado al control de las plantaciones clandestinas de coca (*Erythroxylum coca*) ha generado considerable interés y atención en Colombia y otros países (Solomon et al., 2009). Por ejemplo, la estrategia antidrogas incluye una serie de medidas que van desde la pulverización aérea de una mezcla de una formulación comercial de glifosato y un adyuvante, junto con la erradicación manual (Bolognesi et al., 2009). Sin

embargo, en todo el ciclo de producción y erradicación de la coca y la amapola, los riesgos para la salud humana asociados, se tornó más importante las lesiones durante la tala y la quema para el control de los cultivos ilícitos que los riesgos asociados a la exposición al glifosato (Ware Solomon et al., 2007).

En especial evidencias de una posible relación del glifosato con el cáncer son importantes debido tanto a la alta tasa de mortalidad y morbilidad como con el costo directo e indirecto de esa enfermedad para la salud pública mundial. El cáncer es actualmente una de las primeras causas de muerte por enfermedades en todo el mundo y se estima que en el 2012 fue responsable por 8,2 millones de muertes (Instituto Nacional del Cancer , 2018). África, Asia, América Central y Sudamérica registraron cerca de 70% de todas las muertes por cáncer en 2012 (Instituto Nacional del Cancer , 2018). Adicionalmente, solo en 2018, cerca de 3,8 millones de nuevos casos fueron diagnosticados y 1,4 millones de personas murieron por el cáncer en América Latina (Organización Panamericana de la salud, 2019). Además, esta enfermedad representa una carga inmensa para el sector productivo y la salud pública mundial debido a sus altos costos directos e indirectos. Solo en Estados Unidos se estima actualmente que los costos directos e indirectos del cáncer son de U\$ 147,3 billones anuales (Instituto Nacional del Cancer , 2018). De manera preocupante este valor probablemente se irá incrementar dado que la Organización Mundial de la Salud estima que los casos anuales de cáncer podrán aumentar de 14 millones a 22 millones en las próximas dos décadas (World Health Organization, 2012).

Por lo tanto, la posible asociación entre la exposición al glifosato y el cáncer es importante porque millones de agricultores en el mundo usan rutinariamente este herbicida como manera de mejorar la producción de sus cultivos. Un estudio desarrollado por la *Agriculture Health Study* en Estados Unidos que evaluó el riesgo de cáncer en agricultores

que aplicaron diferentes herbicidas, estimó que, entre 54.251 aplicadores, 44.932 (82.8%) emplearon el glifosato y que entre estos había 5779 casos incidentes de cáncer (79.3% de todos los casos) (Andreotti et al., 2018). Otro estudio reciente también encontró evidencias de que la exposición al glifosato y GBH está asociada a un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin en agricultores (Camacho & Mejía, 2017; Zhang et al., 2019b). Adicionalmente, otro estudio sobre la exposición al glifosato en los agricultores observó una relación entre exposiciones crónicas a bajas dosis y el riesgo para la salud humana (Connolly et al., 2018).

Así mismo, las evidencias de una relación entre la exposición al glifosato y el cáncer han sido bastante contestados en la literatura científica. Diferentes autores en variados estudios han reportado datos contradictorios sobre el tema destacando que las evidencias de una asociación entre el glifosato y el cáncer está lejos de un consenso. Por ejemplo, un estudio que mostro los resultados de pruebas en células humanas reportó que los efectos de la exposición al glifosato varían ampliamente según el tipo de célula, la condición del tratamiento, la formulación química de GBH, el tiempo de exposición y la dosis (Agostini et al., 2019). Adicionalmente, otro estudio tomando datos de toxicológicos en modelos animales, así como más de 30 investigaciones epidemiológicos en humanos, concluyó que los datos disponibles en la literatura no prueban las propiedades carcinogénicas o mutagénicas del glifosato (Chang & Delzell, 2016). Otra investigación realizada por la Unión Europea también sugiere que los niveles de exposición reales al glifosato están generalmente por debajo de los valores de referencia y no representan una preocupación o un riesgo a la salud pública (Tarazona et al., 2017). Sin embargo, otro estudio de 40 años de investigación científica sobre los efectos tóxicos del glifosato, concluyo que las evidencias no son convincentes para afirmar que el glifosato causa cáncer,

sugiriendo que el potencial carcinogénico del glifosato sería extremadamente bajo o inexistente (Greim et al., 2015).

Considerando la grande divergencia científica en el tópico, diferentes organizaciones internacionales, incluyendo la *International Agency for Research on Cancer*- IARC, *United States Environmental Protection Agency*- US-EPA y la *European Food Safety authority*- EFSA, propusieron en los últimos años un análisis de todas las evidencias de cancerogenicidad del glifosato. En estas investigaciones fueron recopiladas informaciones de diferentes estudios primarios, incluyendo estudios de cohortes, estudios de casos, estudios de control de casos, entre otros. La IARC en su revisión concluyó que el glifosato era potencialmente cancerígeno para humanos, clasificándolo en el grupo 2A (IARC, 2017). Sin embargo, la US EPA y EFSA en sus revisiones llegaron a la conclusión de que la evidencia no respalda la clasificación con respecto a su potencial carcinogénico (US Environmental Protection Agency, 2019; EFSA, 2015).

Por lo tanto, dada la importancia de la laguna del conocimiento identificada en la literatura, la necesidad de dar soluciones enfocadas hacia el desarrollo sostenible y la divergencia científica en cuanto a las evidencias de una asociación entre la exposición al glifosato y el cáncer en agricultores se considera importante el desarrollo de una revisión sistemática y metaanálisis independiente para dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es mayor el riesgo de cáncer en los agricultores expuestos ocupacionalmente al glifosato? ¿Cuáles son los tipos principales de cáncer que afectan estos agricultores?

De esa manera, la presente tesis busca contribuir en especial para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) 3 y ODS 8. En relación con el ODS 3, Salud y Bienestar, se espera que los resultados de este estudio permitan al futuro alimentar acciones para la prevención de enfermedades en la grande población agrícola expuesta a pesticidas en todo el mundo. Con relación al ODS 8, Trabajo Decente y Crecimiento Económico, los resultados de este estudio aportarán en la búsqueda de estrategias para lograr una agricultura más productiva y sostenible, pero que considere también mejores condiciones de trabajo diario y de seguridad en el trabajo a los agricultores (FAO, 2018).

2. Objetivos

2.1.Objetivo general

- Evaluar el riesgo de cáncer en agricultores ocupacionalmente expuestos al glifosato a través de una revisión sistemática y un metaanálisis.

2.2.Objetivos específicos

- Contrastar la evidencia en la literatura sobre el riesgo entre cáncer y exposición ocupacional de agricultores al glifosato.
- Analizar los diferentes tipos de cáncer que están asociados a la exposición ocupacional al glifosato.

3. Marco Teórico

3.1. Trabajadores agrícolas

Los trabajadores agrícolas son mujeres y hombres que trabajan en los campos de cultivo, huertos, invernaderos, unidades ganaderas e instalaciones de procesamiento primario para producir la comida y las fibras del mundo (International Labour Organization, 2007). Estos trabajadores realizan actividades que incluyen labor física y operación de maquinaria bajo la supervisión de agricultores, ganaderos y otros administradores agrícolas. El trabajador puede ser clasificado, de acuerdo con sus actividades, en operadores de equipos, criadores de animales, trabajadores agrícolas de animales de granja y rancho, y trabajadores de cultivos, viveros e invernaderos (Bureau of Labor Statistics, 2020).

La agricultura también puede ser clasificada en agricultura industrial o agroindustria, y en pequeños agricultores y los agricultores familiares. Dentro de la agroindustria se puede ver ejecución de todas las tareas agrícolas con ayuda de maquinarias, implemento de trabajos adecuados, y mano de obra capacitada para cada actividad (Tartanac, 2001). Mientras que la agricultura familiar en general no cuenta con maquinarias ni implementos de trabajo adecuados, pero son los responsables de proveer gran parte de la producción agrícola de un país (FAO , 2020). La agricultura familiar en Colombia es un ejemplo. En Colombia, la agricultura familiar está representada por campesinos, indígenas, afrocolombianos, pescadores, agricultores urbanos y neorrurales que viven, en general, en condiciones de pobreza y abandono. Sin embargo, estos agricultores familiares y pequeños productores son responsables de la producción de buena parte de los alimentos básicos de los colombianos (FAO , 2020).

Aun así, es importante destacar que comúnmente los trabajadores o agricultores familiares están expuestos a una serie de riesgos durante sus actividades. La mayor parte del trabajo agrícola es físicamente exigente, lo que implica largos períodos de pie, agacharse, inclinarse y realizar movimientos repetitivos en posiciones corporales incómodas (International Labour Organization, 2007). Además, el riesgo de accidentes aumenta por fatiga, el mal diseño de las herramientas, terreno difícil y exposición a los elementos naturales, lo que puede incrementar la incidencia de lesiones, enfermedades o incluso da muerte (FAO, 2020). Finalmente, muchos trabajadores y agricultores están frecuentemente expuestos a los pesticidas, utilizados como medidas para incrementar la producción y realizar el control de plagas y enfermedades que amenazan la salud de sus cultivos así como su rendimiento (International Labour Organization, 2007).

3.2. Pesticidas

Los pesticidas son agentes químicos o biológicos, como un virus, bacteria, antimicrobiano o desinfectante, que disuaden, incapacitan o matan plaga y enfermedades para garantizar un control seguro, específico y efectivo sobre las plantas (European commission , 2020). La gran variedad de pesticidas disponibles actualmente en el mercado suele ser clasificada de acuerdo con diferentes criterios, como por su estructura química, su origen, su plaga objetivo, el destino de su aplicación y su movilidad en las plantas (Tabla 1) (Zamora-Sequeira et al., 2019).

Los pesticidas son clasificados de acuerdo con la naturaleza química de sus ingredientes activos en pesticidas inorgánicos u orgánicos a base de carbono, y posteriormente en diferentes clases químicas. Los pesticidas dentro de un grupo presentan similares propiedades fisicoquímicas y exhiben modos de acción igualmente similares en el

control de las plagas objetivo (Atlantic Working Group, 2005). Sin embargo, se observan destacadas diferencias entre las distintas clases químicas. Por ejemplo, los plaguicidas organofosforados tienen degradación fácil en comparación con otras clases químicas (Zhou et al., 2020). Por otro lado, los carbamatos presentan menor acción no específica en comparación con los organofosforados y las triazinas suelen ser usadas como un complemento en combinación con otros ingredientes activos (ERA , 2020).

Tabla1

Clasificación de los tipos de pesticidas más usados

Tipo de Pesticida	Familia química	Nombre común	Mecanismo de acción
Insecticida	Carbamatos	Aldicarb	Actúan inhibiendo la enzima colinesterasa
		Carbaryl	
		Methomyl	
		Pirimicarb	
	Productos en base a petróleo	Aceites calientes	Actúan por plagas sofocantes
	Organoclorados	Clorpirifos	Inhiben el flujo de CI regulado por GABA
		Endosulfán	
	Organofosforados	Azinfos-metilo	Actúan inhibiendo la enzima colinesterasa
		Diazinón	
		Dimetoato	
		Malatión	
		Methamidaphos	

		Metidation	
		Triclorfó	
	Pesticidas botánicos	Piretroides cipermetrina	Estos compuestos actúan interrumpiendo el impulso nervioso a medida que viaja por la célula nerviosa.
		Deltametrina	
		Permetrina	
Fungicida	Ditiocarbamatos (Carbamatos)	Maneb	Son inhibidores de la colinesterasa. Neutralizan la colinesterasa, enzima encargada de destruir la acetilcolina que es un neuro mediador que asegura la comunicación entre dos neuronas.
		Mancozeb	
		Tiofanato de metilo	
		Metiram	
		Propamocarb	
		Clorotalonil	
		Tiram	
	Dicarboximidas	Iprodiona	Afectan la división celular fúngica e interrumpen el crecimiento de hongos
		Vinclozolin	
	Bencimidazoles	Benomilo	Inhiben la formación de tubulina
		Azufre	

	Fungicidas inorgánicos	Cobre	Dañan la membrana celular, inactivando enzimas o proteínas esenciales o interfiriendo con procesos claves tales como la producción de energía o la respiración
herbicida	Dicamba	Ácido benzoico	Actúan regulando el crecimiento
	Bipyridylum	Diquat	Actúa por medio del estrés oxidativo afectando de la membrana y a la disminución de NADP
		Paraquat	
	Ácido piridino	Triclopir	Disruptores del crecimiento celular. Auxinas sintéticas (acción probable hacia el ácido indolacético)
		Picloram	
	Fenoxi	2,4-D	Disruptores del crecimiento celular. Auxinas sintéticas
		2,4-DB 2,4-D + diclorprop	
		MCPA	

		MCPB + MCPA	(acción probable hacia el ácido indolacético)
	Tiocarbamatos (Carbamatos)	Triallato	Inhibidores de la síntesis de lípidos – no inhibición de la ACCasa
		EPTAC	
		Butilato	
	Triazines	Atrazine	Inhiben la síntesis de pigmentos fotosintéticos, y los síntomas aparacen primero en las hojas jóvenes
		Metribuzin	
		Hexazinone	
		Simazine	
	Ureas	Linuron	Además de inhibir la fotosíntesis, pueden desorganizar membranas celulares
		Diuron	
		Tebuthiuron	
	Varios	Difenzoquat	Inhibe la síntesis de una enzima en el ciclo de producción de fosfato
		Glifosato	
Rodenticidas		warfarina	inhibición de las enzimas vitamina K 2,3 epóxido reductasa y la vitamina K reductasa que catalizan el paso de la vitamina K a una forma reducida
		Clorofacinona	
		Coumatetralyl	

Bactericida		Desinfectante	Provocan una reducción en la población bacteriana en el huésped o en el uso de sensibilidad microbiana.
		Antiséptico	
		Antibióticos	
Larvicidas		Triflumuron	Regulador del crecimiento de insectos (inhibidor de la síntesis de quitina)

Fuente: Tomado y modificado de Atlantic Working Group (2005)

3.2.1. Fungicidas.

Los fungicidas son sustancias bioactivas y tóxicas que influyen directa o indirectamente en el suelo, productividad y calidad del cultivo (Santísima-Trinidad et al., 2018). Son tres las razones principales para usar fungicidas: controlar la infección durante el establecimiento y crecimiento de un cultivo de grano, mejorar la productividad del cereal y disminuir los defectos del cultivo (Baibakova et al., 2019). Existen diferentes mecanismos de acción para los fungicidas, pero la mayoría actúa causando daño a las membranas celulares o interfiriendo en la producción de energía dentro de las células fúngicas (NPIC, 2019).

Las familias o grupos de fungicidas comunes utilizados incluyen: los ditiocarbamatos, que son fungicidas protectores no selectivos; las dicarboximidas, los cuales afectan la división celular fúngica e interrumpen el crecimiento de los hongos; los

bencimidazoles, los cuales inhiben la formación de tubulina; y los diferentes fungicidas inorgánicos, los cuales por naturaleza son no selectivos (Atlantic Working Group, 2005).

3.2.2. Insecticidas.

Los insecticidas son herramientas de acción de emergencia altamente efectivas cuando las poblaciones de plagas de insectos se acercan o superan los umbrales económicos (Ascough et al., 2008). Los efectos principales de los insecticidas en las especies objetivo son: neurotoxicidad por interferencia con el canal de sodio o interacción con receptores de neurotransmisores, parálisis por interrupción del metabolismo energético o inhibición del crecimiento al bloquear la síntesis de quitina (Bolognesi & Merlo, 2011).

Entre los insecticidas se puede encontrar: los organofosforados y carbamatos, que actúan inhibiendo la actividad de la enzima colinesterasa; los productos a base de petróleo, que actúan sofocando las plagas; y los pesticidas botánicos, insecticidas botánicos sintéticos y los insecticidas microbianos, que actúan interrumpiendo el impulso nervioso de la célula de los insectos (Atlantic Working Group, 2005).

3.2.3. Herbicidas.

Los herbicidas son productos químicos fitotóxicos utilizados para controlar diversas malezas y están entre los pesticidas más usados en la agricultura llegando a un consumo mundial de casi el 48% del uso total sobre otro tipo de pesticidas (Gupta, 2019). Actualmente los herbicidas pueden ser clasificados en herbicidas de contacto y herbicidas sistémicos.

Los herbicidas de contacto afectan solo la parte de la planta que tocan y su absorción a través del follaje es mínima (Department of Health Services, 2003). Así que la aplicación efectiva de los herbicidas de contacto debe cubrir completamente el follaje. Por otro lado, los herbicidas sistémicos son capaces de trasladarse a otras partes de la planta y alterar la función biológica normal de la planta al interferir con ciertas rutas bioquímicas. Así que cuando son aplicados al follaje o al suelo, ingresan a la planta y se trasladan a su sitio de acción (Department of Health Services, 2003). Los principales herbicidas de contacto encontrados en el mercadeo son el Paraquat y glufosinato mientras que los principales herbicidas sistémicos incluyen 2,4-D, glifosato y setoxidim (Singh & Sharma, 2008).

3.3. Glifosato

El glifosato (*N*- fosfonometilglicina; $C_3H_8NO_5P$; MM: 169.07) es un herbicida sistémico no selectivo de amplio espectro utilizado para el control de plantas (Costa & Aschner, 2014). Su principio activo fue desarrollado e introducido por primera vez al mercado por Monsanto Company en 1974 (Baer & Marcel, 2014). Actualmente, esta comercialmente disponible tanto en forma de una sal ácida como de una sal alcalina, así como en la forma de aminas. Las sales de glifosato tienen la forma de cristal incoloro e inodoro (Baer & Marcel, 2014). En su forma ácida, la sal de glifosato posee solubilidad media a 11,6 g/L en agua (a 25°C) y es insoluble en solventes orgánicos comunes como la acetona, etanol y xileno (International Agency for Research on Cancer, 2017). Por otro lado, las sales alcalinas y aminas son más solubles en agua (International Agency for Research on Cancer, 2017). Su estructura molecular se expresa así:

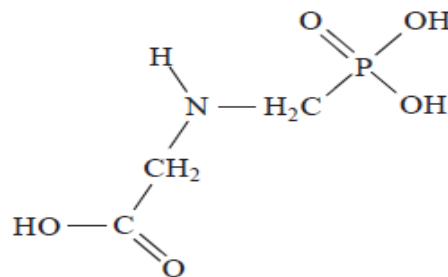


Figura 1. Estructural molecular del glifosato. Fuente: Tomado de la monografía del IARC (IARC, 2017)

En las últimas décadas, ningún herbicida ha tenido un mayor impacto que el glifosato en las prácticas agrícolas en el manejo de malezas. Adicionalmente, podría decirse que ningún otro herbicida ha sido aplicado más ampliamente que el glifosato, activo disponible comercialmente en diferentes formulaciones tales como Roundup, WeatherMax, UltraMAX, Buccaneer, Razor Pro, Rodeo y AquaMaster® (Beres et al., 2020). Además, se destaca que ha sido usado en prácticamente todas las fases del control de malezas agrícolas, industriales, silvícolas y residenciales. Incluso algunos cultivos, como los de soja y algodón, han sido modificados genéticamente para ser resistentes al glifosato (Roundup Ready), para permitir a los agricultores utilizar el glifosato como herbicida de postemergencia (Baer & Marcel, 2014).

3.3.1. Mecanismos de acción.

El glifosato es un herbicida de modo de acción único, considerando que es la única molécula disponible en el mercado que es altamente efectiva en la inhibición de la enzima 5-enolpiruilo-shikimate 3-fosfato sintasa (EPSPS) (Davoren & Schiestl, 2018). La EPSPS es una enzima clave en la vía del shikimato. La inhibición de la EPSPS resulta en completa desregulación de la vía shikimato, perturbando la ruta de biosíntesis de aminoácidos.

Adicionalmente, la inhibición de la EPSPS resulta en el acumulo celular del shikimate-3-fosfato y ácido shikimico, perturbando otras vías como el ciclo del carbono y fosfato (Figura 2) (Duke & Dayan, 2011). Así mismo, estudios recientes revelaron que el glifosato promueve también alteraciones en la regulación del equilibrio hídrico de las hojas, disminuye la eficiencia del uso del agua a concentraciones más altas e induce ligeras alteraciones en la integridad estructural de las células, principalmente en cloroplastos, acompañadas de una pérdida de viabilidad celular (Soares et al., 2020).

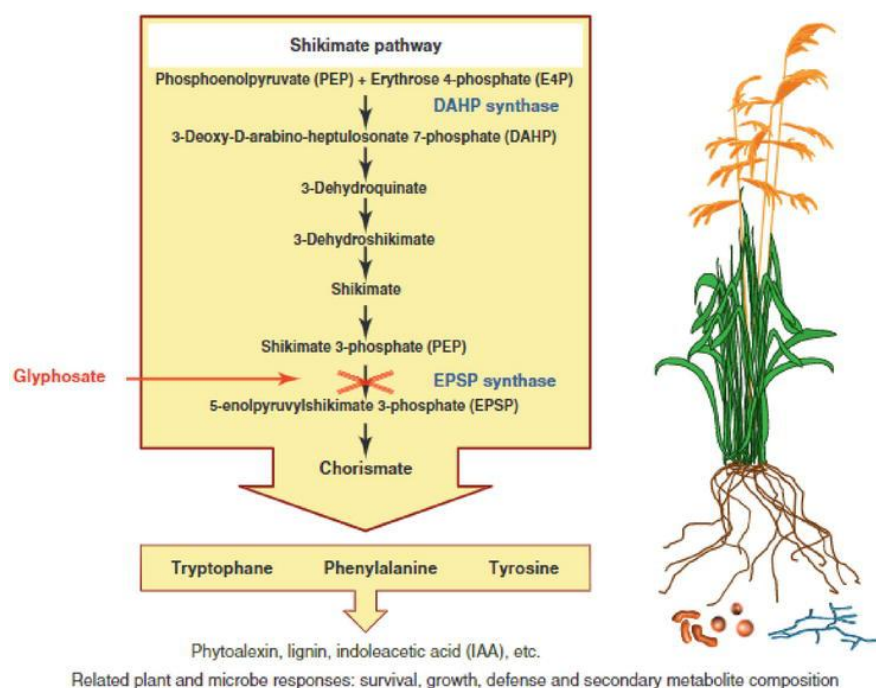


Figura 2. Ruta de inhibición de la vía shikimato por el glifosato. Fuente: Tomado de Helander et al., 2012.

3.3.2. Efectos no específicos del glifosato.

En los últimos años se ha incrementado la preocupación sobre los posibles efectos secundarios no específicos del glifosato sobre la calidad del suelo y del agua, así como la salud de plantas y animales (Zirena Vilca et al., 2018). En plantas se ha observado que la

exposición al glifosato puede limitar la absorción de cofactores esenciales en muchos procesos biológicos porque tiene la capacidad de ligar a los minerales esenciales presentes en el suelo de manera bastante efectiva (Mertens et al., 2018). La deficiencia de cofactores esenciales no solamente afecta la resistencia de las plantas a una serie de enfermedades, sino que también afecta indirectamente la salud de animales al alterar su composición nutricional (Mertens et al., 2018). En animales se han observado efectos toxicológicos asociados a la exposición al glifosato desde invertebrados inferiores hasta vertebrados superiores, incluso en anélidos (lombrices de tierra), artrópodos (crustáceos e insectos), moluscos, equinodermos, peces, reptiles, anfibios y aves (Gill et al., 2018). Un estudio observó que la exposición a concentraciones relativamente bajas de glifosato puede inducir alteraciones en la función mitocondrial y una disminución relacionada en la respiración basal en embriones de pez cebra, que a su vez perjudicó el movimiento de las larvas (Zimmer, 2018). Otro estudio realizado en aves observó que la exposición materna al glifosato puede inducir efectos tóxicos en el desarrollo embrionario y en el incremento de los biomarcadores oxidativos sobre la descendencia (Ruuskanen et al., 2019).

Adicionalmente, hay evidencias de que la exposición al glifosato es tóxica para los mamíferos. El glifosato es de baja toxicidad para las ratas cuando se ingiere. La dosis letal-LD oral aguda ₅₀ en ratas fue mayor que 4.320 mg / kg, El LD oral aguda ₅₀ fue mayor que 10.000 mg / kg en ratones y 3530 mg / kg en las cabras (Henderson et al., 2010). La ingestión de esas cantidades del herbicida produce graves síntomas de intoxicación (Song et al., 2012). Por otro lado, existen evidencias de que una exposición crónica a concentraciones más bajas que esas dosis también puedan afectar la salud en los mamíferos (Stavra et al., 2020). Estudios relacionados en mamíferos han observado una variedad de efectos tóxicos que incluyen irritación de las mucosa ocular, oral y gastrointestinal, así

como neurotoxicidad, afectaciones del desarrollo, infertilidad y tumores o cáncer (Greim et al., 2015; US EPA, 2016). Además, varios estudios han notado efectos adversos para la salud humana asociada a exposición al glifosato, como la disrupción endocrina y el daño al material genético. Otros estudios han observado que la exposición a concentraciones 800 veces más bajas que las diluciones agrícolas puede reducir la actividad de la enzima aromatas, una enzima clave en el mantenimiento del equilibrio de las hormonas sexuales (National Center for Biotechnology Information, 2020). Así mismo, otros estudios han observado efectos adversos los espermatozoides, como la afectación de la motilidad progresiva y la formación de micro núcleos (Anifandis et al., 2018; IARC, 2017).

3.4. Cáncer

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células que puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo (Organizacion Mundial de la Salud , 2017). La primera fase de la carcinogénesis inicia cuando estos agentes actúan sobre la célula alterando su material genético (mutación). Las mutaciones a lo largo del tiempo, generalmente años, pueden de forma acumulativa y continuada resultar en alteraciones celulares. Estas células dañadas comienzan a multiplicarse a una velocidad superior a la normal, transmitiendo a sus descendientes la mutación (Asociacion española contra el cancer , 2018). Como resultado, las células mutadas poco a poco incrementan en número y presentan alteraciones de forma, tamaño y función, dificultando que el organismo funcione de la manera adecuada (Asociacion española contra el cancer , 2018). En la etapa de metástasis, las células tumorales pueden translocarse para la circulación e invadir otras partes del organismo, disminuyendo rápidamente el pronóstico del paciente (Asociacion española contra el cancer , 2018).

Adicionalmente, el cáncer no es una enfermedad, pero un grupo de más de 100 enfermedades diferentes y distintivas (Instituto Nacional del cancer , 2019). Cada uno de estos tipos de cáncer reciben, en general, el nombre de los órganos o tejidos en donde se forman los cánceres, pero también pueden describirse según el tipo de célula que los forma, como célula epitelial o célula escamosa (Instituto Nacional del Cáncer, 2019). Entre los diferentes tipos de cáncer podemos citar, como ejemplo, el carcinoma (que se originan a partir de células epiteliales), el sarcoma (que se originan en el hueso y en los tejidos blandos), la leucemia (que se originan en la médula ósea) y el linfoma (se originan en el tejido linfático) (Puente & Velasco , 2019; Instituto Nacional del cancer , 2019). El diagnóstico suele variar también de acuerdo con el tipo de tumor y las pruebas clínicas incluyen examen físico seguido de procedimientos como análisis de muestras de sangre, prueba con imágenes y/o biopsias (Tabla 2) (Caring for Your Teenager , 2015).

Tabla 2

Pruebas diagnósticas para cáncer

Prueba	Tipo de prueba	¿Cómo se hace?
Pruebas de laboratorio	Muestras de sangre	Incluyen exámenes de sangre o muestras de tejido para detectar la presencia de marcadores tumorales.
Pruebas con imágenes	Tomografía computarizada (TC)	La exploración con tomografía computarizada usa una máquina de rayos x conectada a una computadora para tomar una serie de imágenes de los órganos desde diferentes ángulos
	Resonancia magnética	Usa un potente imán y ondas de radio para tomar imágenes del cuerpo en secciones. Estas secciones se usan para crear imágenes detalladas del interior del

		cuerpo, en las que se pueden distinguir los tejidos sanos de los enfermos.
	Tomografía nuclear	La tomografía nuclear usa material radioactivo para tomar imágenes del interior del cuerpo detecta y mide la radioactividad del cuerpo, y así crea imágenes de huesos u órganos en la pantalla de una computadora o en una filmación
	Gammagrafía ósea	Es un tipo de tomografía nuclear que estudia la presencia de áreas dañadas o anormales en los huesos. Puede usarse para diagnosticar cáncer de hueso u otro cáncer que se haya diseminado a los huesos
	Tomografía por emisión de positrones (TEP)	Es un tipo de tomografía nuclear que produce imágenes en 3-D detalladas del interior del cuerpo donde se absorbe la glucosa.
	Ecografía	La ecografía usa ondas de sonido de alta energía que las personas no pueden escuchar. Las ondas de sonido "hacen eco" en los tejidos dentro del cuerpo. Una computadora usa el eco producido para generar imágenes de áreas del interior del cuerpo.
	Rayos x	Los rayos x usan dosis bajas de radiación para generar imágenes del interior del cuerpo.

Biopsia	Biopsia	Es un procedimiento en el que el doctor extrae una muestra de tejido. Un patólogo observa el tejido al microscopio y realiza otras pruebas para ver si el tejido es canceroso.
		Usa una aguja para extraer tejido o fluido.
	Endoscopia	Usa una sonda iluminada, delgada, denominada endoscopio para examinar áreas del interior del cuerpo.
		Colonoscopia: Es un examen del colon y del recto.
		Broncoscopio: Es un examen de la tráquea, los bronquios y los pulmones
	Cirugía	El cirujano extirpa el área con células anormales durante una operación quirúrgica
		Biopsia de escisión, el cirujano extirpa toda el área de células anormales. Generalmente, se extirpa también algo del tejido normal alrededor de estas células.
		Biopsia es de incisión, el cirujano extirpa solo una parte del área de células anormales.

Fuente: Tomado y modificado de (Instituto Nacional del cancer , 2019).*Fuente propia del autor*

3.4.1. Cáncer en agricultores.

Actualmente existe una preocupación emergente con la posible relación entre la exposición a los pesticidas y en cáncer en humanos. Desde 1995 se han multiplicado los estudios que han observado esta relación fuerte entre la exposición a diferentes pesticidas y

un incremento en el riesgo de varias neoplasias malignas, incluso la leucemia, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cánceres de pulmón, estómago, colon y vejiga y recto (Sabarwal et al., 2018). El incremento en el número de estudios primarios permitió en 2006 el desarrollo de las primeras investigaciones de revisión sistemática sobre el tema. Un estudio sintetizó evidencias primarias de trabajadores potencialmente expuestos a la fabricación de pesticidas y observó un incremento el riesgo de cáncer en los trabajadores (Van Maele-Fabry et al., 2006). Investigaciones posteriores observaron también un aumento del riesgo de diferentes tipos de cáncer, como la leucemia, el cáncer del cerebro, el cáncer de próstata y el cáncer de riñón, así como el linfoma de no Hodgkin (NHL), en agricultores expuestos a los pesticidas o aceites de pesticidas (Bassil et al., 2007; Fuchs et al., 2007). Adicionalmente, existen inúmeras revisiones más que sumaron evidencias para una asociación entre distintos pesticidas y el cáncer en agricultores (Alexander et al., 2012; Blair et al., 2009; Engel et al., 2017; Hernández et al., 2019; Latifovic et al., 2020; Lewis-Mikhael et al., 2015; Perrotta et al., 2008; Sorahan, 2015; Zhang et al., 2019a).

4. Estado del arte

En los últimos años se han publicado diferentes estudios investigando la relación entre la exposición del glifosato y el cáncer en agricultores. Entre todos estos estudios el que tuvo mayor impacto y que generó mayor controversia fue el publicado en el año 2015 por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (International Agency for Research on Cancer -IARC). El IARC evaluó más de 100 estudios científicos sobre los efectos tóxicos de los pesticidas (incluso el glifosato) y su asociación con el cáncer en animales y humanos, como el linfoma de no Hodgkin, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, entre otros (Benbrook, 2019). En conclusión, el IARC en su estudio decidió clasificar el glifosato como un compuesto posiblemente cancerígeno (Grupo 2A) (IARC, 2017).

Esta investigación recibió reacciones inmediatas de diferentes entidades internacionales, entre las cuales la Agencia de Protección Ambiental (Environmental Protection Agency, EPA) de Estados Unidos y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (European Food Safety Authority, EFSA) de Europa. Considerando el impacto económico y social generados por las conclusiones del IARC, la EPA optó por realizar su propio estudio para investigar la asociación del glifosato con el cáncer. Utilizando el modelo de revisión sistemática la EPA revisó un total de 52 ensayos de genotoxicidad realizados por los solicitantes de registro en su evaluación técnica del glifosato y otros 52 ensayos que aparecieron en la literatura científica. De manera contundente, la EPA en su estudio concluyó que las evidencias al momento no eran convincentes para que se pudiera afirmar que "el glifosato induce mutaciones *in vivo*", contrariando las conclusiones del estudio previamente publicado por el IARC (US EPA, 2016). En ese mismo año, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (European Food Safety Authority, EFSA)

realizo también su revisión sobre el tema, después de afirmar que los estudios anteriores no cumplían con las disposiciones provisionales de su normativa. La EFSA en su estudio concluyó que no había evidencias de efectos adversos en la reproducción, pero que no se podría descartar la hipótesis del glifosato como un perturbador endocrino debido a los datos limitados sobre el tema (EFSA, 2015).

En consecuencia de la divergencia de opiniones entre entidades internacionales de prestigio como el IARC, EPA y EFSA, otros estudios continuaron a investigar el mismo problema. Entre estos se destacan los estudios de biomonitoreo de biomarcadores de genotoxicidad humana y ambiental a la exposición a formulaciones basadas en glifosato (GBH). Los resultados de estos estudios en general indicaban que los pesticidas estaban asociados al cáncer tanto en aquellos que los usan directamente como en aquellos que están expuestos debido a las aplicaciones de terceros (Alavanja et al., 2013). Pero para Kier, los resultados de estos estudios de biomonitoreo no contradicen la conclusión derivada de los experimentales evaluando la genotoxicidad del GBH. Kier analizando estos resultados concluyó que los GBH típicos no parecían presentar un riesgo genotóxico significativo en condiciones normales de exposición humana o ambiental (Kier, 2015).

El debate sobre el tema fue nuevamente estimulado por otros estudios que se siguieron a estos anteriormente citados. Se destaca entre estos uno que evaluó la asociación entre la exposición agrícola a diferentes pesticidas y el riesgo específico del mieloma múltiple, lo cual observó una asociación positiva para el carbaril y DDT, pero no al glifosato (Presutti et al., 2016). Adicionalmente, otro estudio importante fue publicado por un panel de expertos en epidemiología en lo cual se revisó la calidad de las investigaciones anteriores sobre la asociación entre el glifosato y el NHL. Entre los estudios que fueron identificados y que cumplían con los estándares de calidad, se destaca la investigación de

Salud Agrícola (estudio de cohorte) lo cual concluyó que no habían evidencias de una asociación entre el glifosato y el NHL (Acquavella et al., 2016). Finalmente, una revisión sistemática busco sintetizar las evidencias sobre la asociación entre la exposición al glifosato y el riesgo de cáncer linfohematopoyético (LHC). Este estudio observó que el riesgo relativo (RR) es positivo y marginalmente significativo para la asociación entre cualquier uso versus ningún uso de glifosato y el riesgo de LNH, leucemia, y subtipos de NHL excepto linfoma de células B (Chang & Delzell, 2016).

Como se puede observar, los resultados de los estudios que han investigado la asociación entre el glifosato y el cáncer muestran una clara inconsistencia. Por esto, algunos investigadores pasan a sugerir que el glifosato es seguro a niveles inferiores a los límites regulatorios permitidos mientras científicos académicos independientes de la industria reportan efectos tóxicos por debajo de los límites regulatorios (Robin Mesnage & Antoniou, 2017). Los estudios pasaron entonces a evaluar también la contaminación ambiental urbana y las frecuencias y distribución del cáncer.

Entre estos estudios, se destaca uno que observó que en el campo la concentración del glifosato en el suelo y en el polvo de grano era mayor que en la ciudad, así como la incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer, que eran entre dos y tres veces más altas que los valores de referencia (Vazquez et al., 2017). Adicionalmente, otro estudio evaluó el riesgo de cáncer en una población agrícola de más de setenta mil (70.000) agricultores en Canadá. Entre los hombres, se observó un mayor riesgo para el linfoma no Hodgkin (HR = 1.10, IC 95% = 1.00–1.21), próstata (HR = 1.11, IC 95% = 1.06–1.16), melanoma (HR = 1.15, 95 % CI = 1.02–1.31) y cáncer de labio (HR = 2.14, IC 95% = 1.70–2.70). Sin embargo, se observó menor riesgo para los cánceres de pulmón, laringe y hígado en esa misma población (Kachuri et al., 2017).

Por su parte, otro estudio incluyó una proporción significativa de mujeres y trabajadores agrícolas colectando datos desde el 2005 hasta el 2011. Entre sus resultados observaron un mayor aumento del riesgo en los trabajadores agrícolas masculinos para el cáncer de próstata, labio y el mieloma múltiple. Para las mujeres trabajadoras agrícolas, el mayor riesgo fue observado para el melanoma de la piel (Lemarchand et al., 2017). Así mismo, el Estudio de Sanidad Agropecuaria (*Agricultural Health Study*, AHS) tomo 54.251 aplicadores, obteniendo que el 82.8% usaron glifosato, incluidos 5779 casos incidentes de cáncer. Dentro de sus análisis, no se observó asociación significativa entre el glifosato y cualquier tipo de cáncer. Sin embargo, se observó un mayor riesgo de leucemia mieloide aguda (LMA) en agricultores que aplicaron el glifosato en comparación con los que nunca usaron (RR = 2.44, IC 95% = 0.94 a 6.32) (c et al., 2018a).

En consecuencia, de esta investigación, se demostró que, de las 18 muestras de orina tomadas y analizadas, el 39% presentó niveles detectables de glifosato en la urina (concentración media 4.04 µg / kg; rango: 1.3-12). En comparación con detecciones del 0% entre 17 muestras de orina de aplicadores sin glifosato, una de las muestras aplicadores que dieron positivo para glifosato también dio positivo para AMPA (Perry et al., 2019). En ese mismo año, el Proyecto Agrupado de América del Norte (the North American Pooled Project- PPAN), teniendo en cuenta estudios conjunto de casos y controles, evaluaron las asociaciones entre diferentes métricas de uso de glifosato y linfoma no Hodgkin (NHL). En sus resultados encontraron que los sujetos que alguna vez usaron glifosato tenían un exceso de NHL en general (OR 1.43, IC 95% 1.11–1.83), con una asociación estadísticamente significativa para el manejo de glifosato > 2 días / año (OR 1.73, IC 95% 1.02–2.94) (Pahwa et al., 2019).

Como se puede observar, es nítido que actualmente aún existe una división clara entre los gobiernos, agencias reguladoras internacionales y centros de investigación que soportan las evaluaciones del IARC y aquellos que desafían sus conclusiones sobre el riesgo de cáncer en humanos. También se puede observar que aquellos que desafían las evaluaciones de cáncer de IARC siguen desarrollando sus propios estudios y, en algunos casos, llevando a cabo una campaña para desacreditar el proceso de revisión del IARC y socavar su apoyo financiero (Infante et al., 2018).

Para entender como agencias regulatorias de alto prestigio como la EPA y el IARC llegaron a conclusiones opuestas sobre la genotoxicidad del glifosato, es necesario observar las siguientes diferencias en sus estudios. Primero, el estudio de la EPA se basó principalmente en estudios regulatorios no publicados comisionados por el solicitante. Segundo, la evaluación de la EPA se basó en gran medida en los datos de los estudios técnicos sobre el glifosato, mientras que el estudio del IARC colocó gran peso en los resultados de los ensayos formulados de GBH y AMPA. Y tercero, el estudio de la EPA se enfocó en exposiciones alimentarias típicas de la población general, asumiendo usos legales de cultivos alimentarios, y no consideró ni aborde exposiciones y riesgos laborales generalmente más altos (Benbrook, 2019).

Otros autores, destacan también que las conclusiones del IARC están basadas en datos sobre glifosato y NHL que provienen de cinco estudios de casos y controles y dos estudios de cohortes. En la opinión de estos autores, los estudios de casos y controles incluidos por el IARC corren el riesgo de sesgo de memoria porque la información sobre la exposición a los pesticidas que se recolectan de los casos y controles está basada en sus recuerdos (Crump, 2020). Por otro lado, el estudio de la EFSA ha sido cuestionado por autores que consideran evidente la relación directa entre la EFSA y la industria lo que torna

este estudio propenso a la acusación de conflicto de interés. En la controversia pública sobre el glifosato, la agencia actualmente es acusada de basar su evaluación en sesgo inherente de evidencia (Bozzini, 2020).

Adicionalmente, es importante destacar que recientemente se publicó un estudio que denunció la posible “escritura fantasma” patrocinada por Monsanto de artículos publicados en revistas de toxicología y medios de comunicación. Lo que a su vez, podría haber generado una interferencia en el proceso de revisión por pares, influenciada detrás de escena en la retracción y la creación de un llamado sitio web académico como un frente para la defensa de los productos Monsanto (McHenry, 2018). Sin embargo, en el pleito jurídico los datos epidemiológicos y estudios que se han realizado que sugieren la cancerogenicidad del glifosato han permitido que las demandas sean a favor de los demandantes (Dragani, 2020).

Por lo tanto, en estos últimos años la asociación del glifosato con el cáncer ha sido tema de debate para ambientalistas, epidemiólogos e inclusive congresistas. En consecuencia, su uso ha sido restringido o prohibido en 20 países y otros sugieren que el uso del glifosato podría ser seguro con el reemplazo de sus tensioactivos por otros más seguros en las formulaciones comerciales (Meftaul et al., 2020). Sin embargo, el debate sobre usar o no usar este herbicida para el control de las plagas sigue intenso entre científicos y autoridades. En los Estados Unidos, por ejemplo, la legislación requiere considerar el riesgo dietético humano de los residuos de pesticidas y se han establecido las tolerancias de las cantidades permitidas de residuos de glifosato que pueden permanecer en los alimentos (Centner et al., 2019).

Es importante destacar que cualquier evidencia sobre la asociación de químicos con efectos adversos por parte de los agentes ambientales y ocupacionales pueden tener

poderosas consecuencias sociales. Se han aprendido lecciones críticas a partir de la clasificación del glifosato como cancerígeno por el IARC y sus consecuencias en torno a la transparencia, así como sobre las publicaciones periódicas y el conflicto de intereses no revelado y sobre las posibles consecuencias para aquellos que sirven en paneles de expertos (Samet, 2019). Así que es evidente la importancia de plantear un nuevo protocolo de revisión sistemática que permita sintetizar la información relevante, actualizarla y aclarar el riesgo del glifosato reportado en los nuevos estudios.

5. Metodología

En esta sección se describe en detalles la metodología utilizada para la revisión sistemática y metaanálisis donde se sintetiza e integra las evidencias primarias sobre la relación entre la exposición ocupacional al glifosato y el cáncer en agricultores.

5.1. Protocolo de Investigación

El protocolo utilizado para el desarrollo de la investigación fue elaborado de acuerdo con los lineamientos de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses- PRISMA* (<http://prisma-statement.org/Protocols/>) la cual se centra en el informe de revisiones que evalúan ensayos aleatorizados, el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Cochrane, 2011) y la guía de registro de revisiones sistemáticas de la base de datos internacional en la atención sanitaria y social **PROSPERO** (consulte <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#guidancenotes>). El protocolo de investigación fue postulado el 14 de agosto en PROSPERO (Anexo 1).

5.1.1. Pregunta de Investigación.

La pregunta de investigación fue formulada de acuerdo con los lineamientos del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Cochrane, 2011). Este establece que se defina la pregunta por medio de un formato estructurado, entre los cuales se incluyen los formatos PICO, PEO, SPIDER, y COSMIN, entre otras (Cochrane, 2011). El formato seleccionado debe estar alineado con el tipo de investigación, la pregunta, la formación de la estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y extracción de datos (Butler et al., 2016). Por lo tanto, en esa revisión sistemática y metaanálisis se utilizó la estructura PEO (*Population and their problems, Exposure, Outcomes or themes*), que se enfoca a las

revisiones etiológicas, las cuales permiten determinar la relación entre una exposición y un resultado de salud adverso (Munn et al., 2018). Es importante que la pregunta de revisión describa la exposición, enfermedad, síntoma o condición de salud de interés, la población o los grupos en riesgo, así como el contexto / ubicación, y el período de tiempo cuando sea relevante (Moola et al., 2015), ya que estas revisiones pueden proporcionar información útil para los profesionales sanitarios y los responsables políticos sobre la carga de la enfermedad.

5.1.2. Estrategia de Búsqueda.

La estrategia de búsqueda fue elaborada a partir de la pregunta formulada. En un primer momento se tomaron para la búsqueda los tres términos presentes en la pregunta de investigación (Agricultores, Glifosato y Cáncer) y a partir de estos términos iniciales, se procedió a ampliar la búsqueda. Primero, a través de los artículos que aparecían con las tres palabras claves mencionadas anteriormente, y luego a través de herramientas como MeSH de Pubmed y PubReminer (Consulte: <https://hgserver2.amc.nl/cgi-bin/miner/miner2.cgi>).

Al combinar los términos de estas herramientas, se obtuvo la siguiente combinación:

((leukemia OR leukemias) OR (lymphoma OR lymphomas) OR (melanoma OR melanomas) OR (carcinoma OR carcinomas) OR (sarcoma OR sarcomas) OR (malignancy OR malignancies) OR (Tumor OR tumors) OR (neoplasm OR neoplasms) OR (neoplasia OR neoplasias) OR (cancer OR cancers)) AND ((yerbimat) OR ((roundup) OR (n AND phosphonomethyl AND glycine) OR (glyphosate)) AND (farmer OR farmers) OR ("farm worker" OR "farm workers") OR ("agricultural worker" OR "agricultural workers") OR (Farmworker OR farmworkers) OR (rancher OR ranchers) OR ("agricultural laborer" OR "agricultural laborers"))

La búsqueda de artículos fue realizada en las bases de datos PUBMED, Scopus y Web Of Science. Estas bases de datos fueron seleccionadas porque pueden ser consultadas electrónicamente, tanto por palabras en el título o resumen como por la utilización de términos de indexación estandarizados, o vocabulario controlado, asignado a cada registro (Cochrane, 2011). En la revisión sistemática fueron incluidos solamente estudios de cohortes, estudios de casos longitudinales, controles de casos y revisiones sistemáticas que informan la exposición al glifosato en los agricultores y el resultado de interés como el idioma, las edades, el sexo y el tipo de cáncer.

5.1.3. Selección de artículos.

En el proceso de revisión sistemática, hubo tres (3) revisores, dos de ellos realizaron la búsqueda de los artículos y selección de estos, mientras que el tercer revisor realizó la decisión final en caso de sesgo o desacuerdo entre los dos primeros es tomada por este. La búsqueda se dividió en dos etapas, la primera consiste en una tabla de Excel para cada base de datos (Anexo 2, 3 y 4) donde se describen las palabras utilizadas y el número de artículos encontrados para cada búsqueda. En la segunda etapa se desarrolló una tabla de Excel donde se observan los artículos, el resumen y los resultados. Esta selección se realizó de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión que se plantearon (Anexo5).

5.1.4. Criterios de Inclusión y exclusión.

La selección de los criterios de inclusión y exclusión fue establecida de acuerdo con lo descrito a continuación:

Criterios de inclusión

Los estudios fueron incluidos cuando:

- Tiene un grupo de control con exposición limitada o baja al glifosato.
- Presenta datos para *Odd ratios* (OR) o riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza (IC) del 95%, o información suficiente para el cálculo de los datos.

Criterio de exclusión

Los estudios fueron excluidos cuando:

- Fueron realizados en otros animales
- No cuentan con un grupo de control adecuado.
- Aquellos que no evalúan el riesgo de cáncer en agricultores.

5.1.5. Valoración crítica.

Para la valoración crítica se utilizó la escala de evaluación de la calidad de Newcastle Ottawa-NOS de este modo se evalúa el riesgo de sesgo (Carson et al., 2014). Esta escala permite evaluar la confiabilidad y validez de los estudios extraídos y reducir el sesgo en la investigación, utilizando un sistema de puntuación máxima de 9 puntos a través de 3 perspectivas: selección de grupos de estudio, comparabilidad de la población y determinación de exposición o resultados de interés (Anexo 6). Esta evaluación fue realizada por dos revisores independientes y cualquier desacuerdo entre los dos revisores sería resuelto por el tercer autor de la revisión en caso de ser necesario.

5.1.6. Extracción de datos.

La revisión se realizó en las bases de datos especificadas anteriormente aplicando la estrategia de búsqueda. Los datos fueron extraídos por dos revisores independientes y los artículos resultantes fueron registrados en un gestor de referencias bibliográficas. Se descartaron los estudios duplicados. Los estudios seleccionados se examinaron inicialmente

a nivel de título y resumen, y posteriormente a nivel de texto completo mediante los criterios de inclusión y los datos se extrajeron de cada artículo mediante una hoja de extracción de datos estandarizada. Los datos extraídos de cada estudio incluyeron la siguiente información: primer autor, año de publicación, área geográfica, tipo de estudio (control de casos, cohorte y corte transversal), número total de casos (tamaño de la muestra), tipo de exposición, exposición método de medición y evaluación (diagnóstico médico o cuestionarios), tipo de cáncer y clasificación del resultado. En caso de desacuerdo entre los dos revisores en cualquier etapa, la información se envió al tercer revisor para la toma de decisiones.

5.2. Metaanálisis

5.2.1. Síntesis de datos.

En la síntesis de datos se realiza la recopilación y el resumen de los resultados obtenidos de los estudios primarios que se incluyen en la revisión. Es por esto por lo que se utilizó el diagrama de *forest plot*, en el cual se observan los resultados de cada estudio y además se obtiene un resumen estadístico de estos.

Por otro lado, la heterogeneidad de los datos se evaluó estadísticamente con la prueba Q de Cochrane y se utilizó la estadística de I cuadrado (I^2) para cuantificar el grado de heterogeneidad entre los estudios, esto se realizó a través del gráfico de *forest plot*. Adicionalmente se interpretó la prueba estadística chi cuadrado para heterogeneidad. Mientras que para el cálculo estimado global en el metaanálisis se utilizó el modelo matemático de efectos aleatorios o *random effects*. Este modelo permite evaluar todos los estudios que no muestran un solo efecto real, por las diferencias entre las poblaciones,

comparaciones o la forma en que evalúan en cada estudio, además se utilizó una combinación de *odds ratios* (OR) o riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza (IC) del 95%. Es importante resaltar que los límites de confianza están relacionados con el valor de P . Por ejemplo, si se calcula el IC del 95% de la diferencia de medias entre dos muestras, y cero está dentro del rango del IC del 95%, entonces el valor de p no será significativo en el nivel inferior a 0,05 (Beukelman & Brunner, 2016). En este estudio se manejó el intervalo de confianza 95% y $p=0,05$.

Por último, se realizó una evaluación mediante el gráfico de *Funnel Plot*, que consiste en un gráfico de dispersión, las investigaciones están representados por puntos y se presenta los tamaños de los estudios. Además, se observa una línea vertical punteada que representa el valor estimado global del metaanálisis.

6. Resultados

A partir del protocolo de investigación se obtuvieron los resultados de este estudio. El protocolo fue radicado el 14 de agosto del 2020, con número de registro CRD422020195944 del día 14 de septiembre.

The screenshot shows the PROSPERO website interface. At the top, the NIHR logo and the text 'National Institute for Health Research' are on the left, and 'PROSPERO International prospective register of systematic reviews' is on the right. A green navigation bar contains links: Home, About PROSPERO, How to register, Service information, Search, My PROSPERO, and Logout: anyeris llanos polo. Below the navigation bar, there are two buttons: 'Register your review now' and 'Edit your details'. A section titled 'You have 1 records' is followed by 'My other records'. A note states: 'These are records that have either been published or rejected and are not currently being worked on.' Below this is a table with the following data:

ID	Title	Status	Last edited
CRD42020195944	Cancer risk in farmers exposed to glyphosate: a systematic review and metanalysis <small>To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.</small>	Registered	14/09/2020

Figura 3. Registro del protocolo de investigación en PROSPERO. Fuente propia del autor

6.1. Selección de artículos

La búsqueda inicial reveló un total de 313 registros de las bases de datos de Pubmed, Web of Science y Scopus, y después de eliminar los registros duplicados, quedaron 299 registros. Al momento de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se eliminaron 272 registros, ya que algunos de estos carecían de datos sobre el glifosato y su riesgo de cáncer en agricultores. En total fueron elegidos 27 artículos para registro de texto completo (Figura 3). Todos los textos revisados estaban escritos en inglés, y se utilizó solo bibliografía de los últimos 5 años. Los revisores evaluaron la elegibilidad de los artículos

utilizando la metodología de Newcastle Ottawa Scale, eliminando un total de 18 artículos debido a la calidad de la información (Tabla 3).

Tabla 3

Evaluación metodológica de los estudios caso- control a través de Newcastle Ottawa Scale

ESTUDIOS DE CASO Y CONTROL

ID	Referencia	Selección	Comparabilidad	Exposición	Calidad	Riesgo	Selección
	estudio						
1	Leon, 2019	xxxx	xx	xxx	alta	bajo riesgo	si
2	Latifovic L, 2020	xxxx	xx	xxx	alta	bajo riesgo	si
3	Stanganelli, 2020	xxxxx	xx	xxx	alta	bajo riesgo	si
4	Zhang L, 2019	xxxx	xx	xxx	alta	bajo riesgo	si
5	Presutti R, 2016	xxxx	xx	xxx	intermedia	bajo riesgo	si
6	Chang E.T, 2016	xxxx	xx	xxx	intermedia	bajo riesgo	si

La X representa el número de criterios que cumple el estudio en las categorías de la metodología NOS: Selección, comparabilidad, y exposición, los datos fueron obtenidos de los artículos, (Elaboración propia)

Entre los estudios iniciales se encontraron 6 artículos con calidad sobre X, los cuales fueron seleccionados para los siguientes análisis. El proceso de selección se ve reflejado en la figura 4.

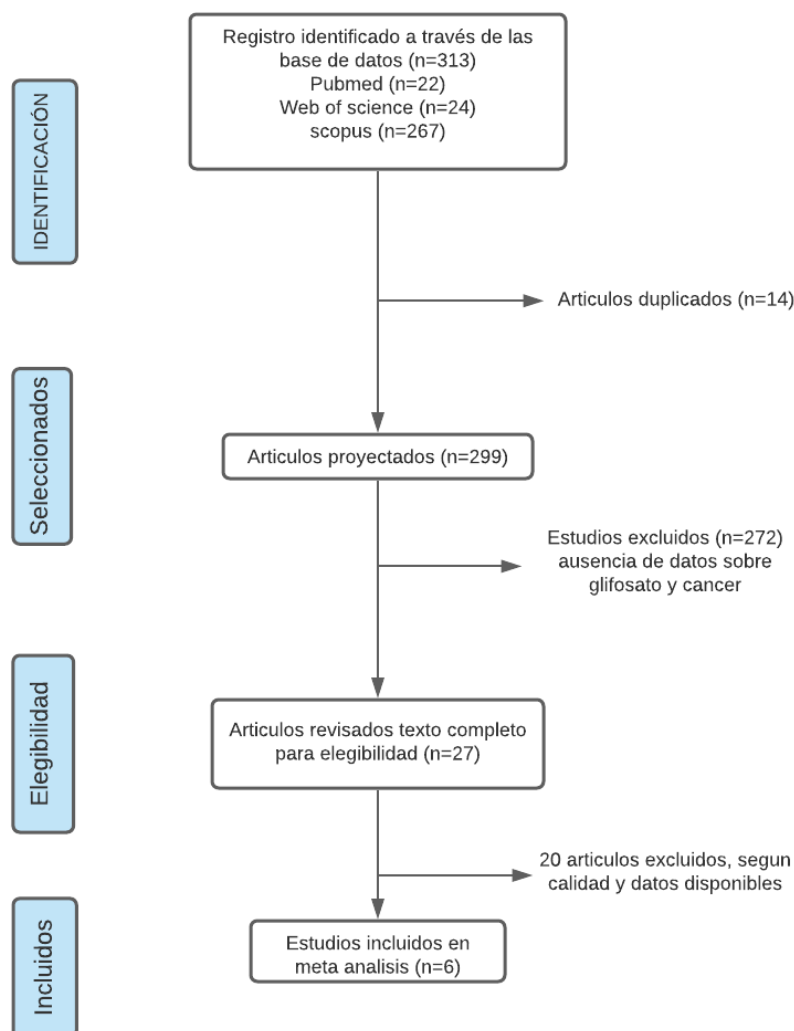


Figura 4. Diagrama de flujo selección de estudios para el metanálisis. Fuente propia del autor

6.2. Características de los estudios

De los 6 artículos seleccionados se encontraron 1 estudio de caso, 1 revisión, 2 casos control, y 2 revisiones sistemáticas, lo que comprende un total de 906853 sujetos de investigación (Tabla 4). El grupo de referencia agricultores no expuestos al glifosato, la

mayoría de los estudios incluidos fueron desarrollados con datos desde 1990 hasta el 2018, manejaron un rango de edad a partir de los 19 años, tanto de hombres como para las mujeres, solo dos investigaciones realizaron las evaluaciones en hombres.

Los lugares de estudios varían, entre los países podemos encontrar Estados Unidos, Canadá, Francia, Alemania, Noruega, hubo una investigación que incluyó los países de la Unión Europea, todos estos estudios varían de acuerdo con el tiempo en que se tomaron los datos y muestras, manejan rango de 1 a 5 años. Las investigaciones elegidas fueron publicadas en revistas científicas desde el año 2016 hasta el año 2020.

Los tipos de cáncer que tuvieron asociación a las exposiciones al glifosato se pueden observar en la tabla 4. Hay que destacar que la información de la mayoría de los artículos es secundaria, algunos hacen referencia a las historias y estudios clínicos realizados a las poblaciones, y otros utilizaron base de datos médicas para extraer la información. Además, en los estudios de caso control y estudios de caso se realizaron entrevistas a las personas para determinar el personal expuesto, los días de exposición, hábitos alimenticios y si había fumadores dentro de los participantes utilizando cuestionarios auto informados y estructurados.

El análisis de riesgo que se observa en los estudios seleccionados está basado en los datos de exposición y relación al glifosato. En todas las investigaciones se utilizó el modelo de regresión logística para la estimación de riesgo, en el cual hay discrepancia en cuanto al riesgo entre los estudios, hay asociaciones con unos tipos de cáncer mientras, otros no muestran una asociación significativa.

Tabla 4

Característica de estudios incluidos en el metaanálisis tipos de cáncer e instrumento utilizado

Autor, año	País	Tipo de estudio	Genero	Edad	Muestra (casos/control)	Tipo de cáncer	Instrumento utilizado
Leon, 2019	Francia, Noruega y USA	Estudios de cohorte	Hombres y mujeres	46-65 años	3561/ 422552	Linfoma de no hodgkin	Información hospitalaria y encuestas
Latifovic L, 2020	USA	Caso control	Hombres	30 > 60 años	507/ 3886	Linfoma de Hodgkin	Registro de hospitales
Stanganelli, 2020	Unión europea	Revisión sistemática	Hombres	>20 años	15368/ 184389	Melanoma cutáneo	Historias clínica y entrevistas
Zhang L, 2019	USA	Caso control	Hombre y mujeres	*N.E.	3009/ 12373	Linfoma de no hodgkin	Entrevistas, base de datos de clínicas
Presutti R, 2016	Norte américa	Caso control	Hombres	>19 años	547/ 2700	Múltiple melanoma	Base de datos de población y de históricos de cáncer

Chang E.T, 2016	global	revisión sistemática	Hombres	>21 años	79038/ 115373	NHL, MM, leucemia, HL,	Entrevistas, base de datos de clínicas
--------------------	--------	-------------------------	---------	-------------	---------------	---------------------------	---

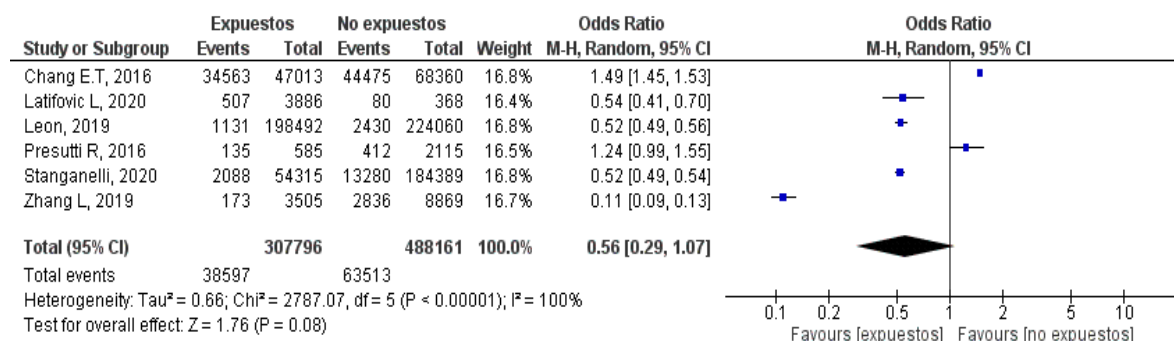
NHL= Linfoma de no Hodgkin

LH= Linfoma de Hodgkin

MM= Mieloma múltiple

6.3. Riesgo de cáncer

El análisis de riesgos aleatorios de los 6 estudios, donde se contemplaron diferentes tipos de cáncer, reveló que no existe un incremento del riesgo de cáncer en agricultores que son expuestos al glifosato en comparación a los agricultores no expuestos a este herbicida (OR=0.56; IC 95%= 0,29- 1,07; Z= 1,76; p=0,08) (Figura 5). Sin embargo, se observó una alta heterogeneidad entre los estudios incluidos en el metaanálisis (Chi²= 2787.07; I²=100%).



*Figura 5. Metaanálisis de la exposición al glifosato en agricultores y el riesgo de cáncer.
 Fuente propia del autor*

El análisis de Beggs sugiere un sesgo de publicación, debido a la asimetría entre los estudios (Figura 6). Hay que resaltar que aun que los estudios incluidos fueron publicados entre 2016 al 2020, los datos usados en estos estudios fueron colectados entre 1980 y 2015.

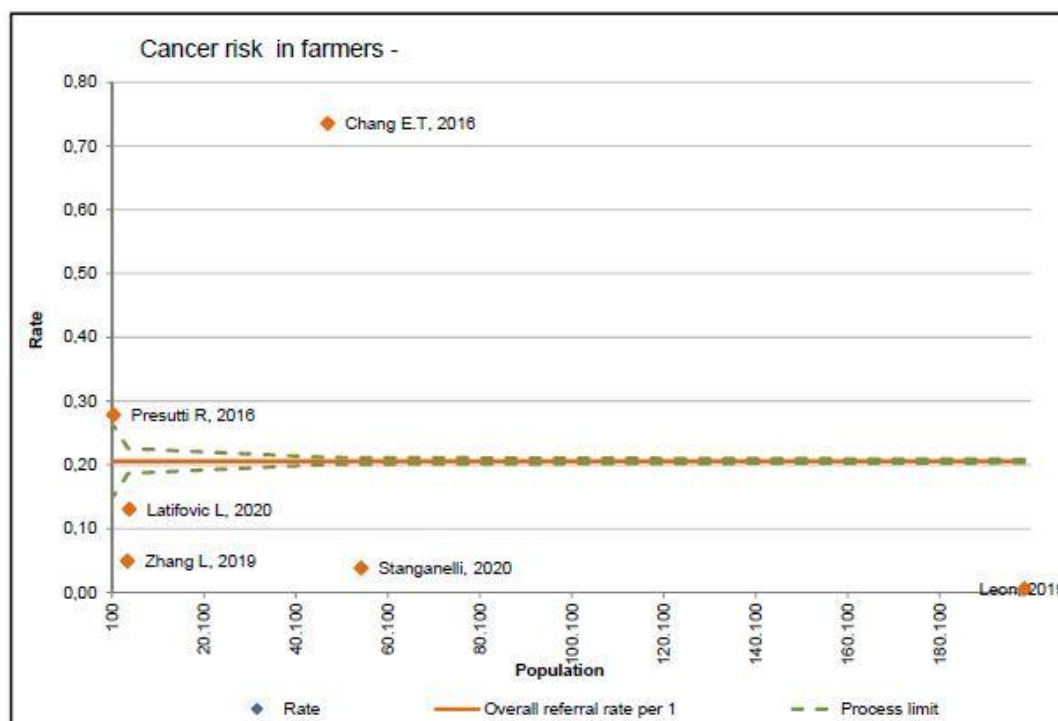


Figura 6. Funnel plot de los estudios de riesgo de cáncer en agricultores expuesto al glifosato. Elaboración propia

Considerando la alta heterogeneidad observada, se decidió realizar un análisis de subgrupos por cada tipo de cáncer y subpoblación de interés.

6.4. Tipos de cáncer en agricultores

Dentro de los estudios seleccionado para el metaanálisis se identificaron 3 tipos de cáncer los cuales se relacionan en la investigación: el linfoma de no Hodgkin, linfoma de Hodgkin y el mieloma múltiple.

6.4.1. Linfoma de no Hodgkin.

El riesgo para el linfoma de no Hodgkin es mayor en agricultores expuestos al glifosato en comparación a los agricultores no expuestos a este herbicida (OR=0,39; IC%= 0,37- 0,41; Z= 31.37; $p < 0.00001$). Sin embargo, se observa aun una alta heterogeneidad (Chi²=403.38; I²= 100%).

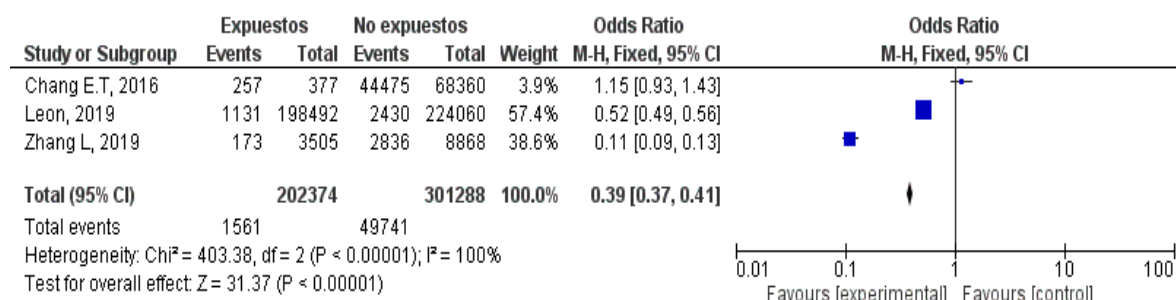


Figura 7. Riesgo de Linfoma de no Hodgkin en agricultores expuestos al glifosato. Fuente propia del autor

6.4.2. Linfoma de Hodgkin.

En cuanto al riesgo para el linfoma de Hodgkin se obtuvo que es mayor en agricultores expuestos al glifosato en comparación a los agricultores no expuestos (OR=0,36 IC%= 0,30- 0,44; Z=9,86; $p < 0.00001$). Sin embargo, se observa una alta heterogeneidad (Chi²=18.28; I²=95%)

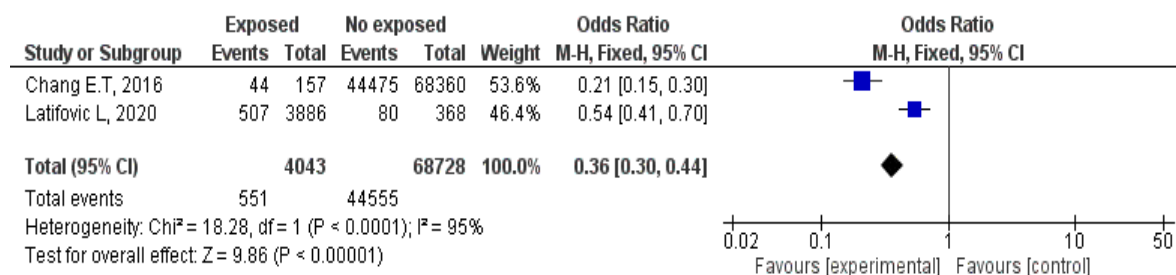


Figura 8. Riesgo de linfoma de hodgkin en agricultores expuestos al glifosato. Fuente propia del autor

6.4.3. Mieloma múltiple.

En el análisis del riesgo del mieloma múltiple se observa un incremento en el riesgo entre los estudios seleccionados con OR=0,04 (IC%= 0,03- 0,05) hasta OR=0,85 (IC%=0,68- 1,05) (Figura 9), obteniendo un resumen de riesgo de OR=0,50 (IC%= 0,47- 0,52), una heterogeneidad alta de $I^2 = 100\%$, y un efecto $Z = 30.27$ ($p < 0.00001$).

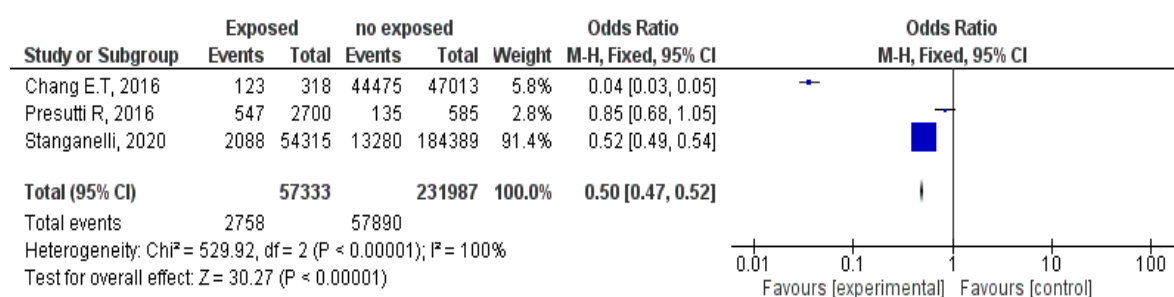


Figura 9. Riesgo de Mieloma múltiple en agricultores expuestos al glifosato. Fuente propia del autor

6.5. Discusión

Los resultados de esa revisión sistemática y metaanálisis respaldan que los agricultores expuestos al glifosato tienen un mayor riesgo a distintos tipos de cáncer en específico. Las evidencias de estudios primarios y secundarios de la literatura permitieron observar una asociación en el riesgo para el linfoma de no Hodgkin, linfoma de Hodgkin y el mieloma en agricultores expuestos ocupacionalmente al glifosato.

El riesgo de cáncer por exposición a pesticidas y en especial al glifosato es un tema de intenso debate. Algunos expertos en epidemiología creen que hay pruebas suficientes de que el uso de glifosato afecta negativamente la salud humana, y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha etiquetado al glifosato como probablemente cancerígeno (Centner et al., 2019). De hecho, algunos estudios llevado a cabo por *Agricultural Health Study* (AHS) demuestran una asociación entre el riesgo de exposición al glifosato por la cantidad de agricultores que presentan cáncer y han tenido contacto con este pesticida (Sheppard & Shaffer, 2019). Un ejemplo de esto es el último estudio de AHS del 2018 en el que asociaron el uso del glifosato y el linfoma de no Hodgkin, enfocados en dos poblaciones de Iowa y Carolina del Norte. (Andreotti et al., 2018b).

No obstante, hay estudios que están en desacuerdo con el riesgo que puede representar la exposición al glifosato en agricultores, debido a que en sus estudios no hay una asociación entre ellos (Acquavella et al., 2016; Agostini et al., 2019; Chang & Delzell, 2016). En un estudio evaluado por 4 paneles de expertos, se encontró que los datos no apoyan una relación causal entre la exposición al glifosato y el linfoma no Hodgkin,

considerando que los datos eran demasiado escasos para evaluar una posible relación entre la exposición al glifosato y el mieloma múltiple (Williams et al., 2016). Otro estudio reporta que con base en los datos epidemiológicos e in vitro disponibles, no es posible confirmar la seguridad completa del uso de glifosato, lo que requerirá estudios completos adicionales en modelos animales y humanos (Agostini et al., 2020). Ambos estudios concuerdan en la importancia de realizar más investigación sobre este tema debido a la poca información que hay para evaluar el riesgo de cáncer en agricultores.

Teniendo en cuenta los resultados, en la evaluación general indica que el riesgo al cáncer no incrementa con la exposición al glifosato. Si bien, este resultado es acorde con la evaluación de la EPA en el que mencionaba que el glifosato no representa un riesgo de cáncer para los agricultores (US EPA, 2016). Sin embargo, se pudo evidenciar que los diseños experimentales de los estudios fueron diferentes los unos a los otros, las poblaciones que se tuvieron en cuenta para los casos control y los tiempos de exposición al glifosato varían entre los estudios. Entre los estudios elegidos en la evaluación algunos mencionan la importancia de seguir realizando más estudios para poder determinar el riesgo de cáncer, mientras que otros mencionan el manejo que se le han dado a los datos (Latifovic et al., 2020; Leon et al., 2019; Stanganelli et al., 2020).

Por otro lado, en la evaluación específica del cáncer los resultados corroboran el riesgo por exposición al glifosato, ya que hay un incremento por tipo de cáncer entre los estudios. Solo hay una investigación que arroja una asociación por encima de 1 con respecto al riesgo, pero este estudio afirma que la deliberación sobre el potencial el tiempo de inducción requiere una comprensión del presunto mecanismo de carcinogénesis, que se desconoce para el glifosato (Chang & Delzell, 2016). La diferencia entre los resultados de los estudios utilizados con respecto a los reportado en la revisión se debe a los tamaños de

las muestras, los diseños experimentales y el tiempo de exposición que se tuvo en cuenta para evaluar el riesgo. Otro punto que resaltar en esta revisión sistemática es en el estudio de heterogeneidad, ya que en cada una de las evaluaciones se presentó una alta heterogeneidad, lo que podría dar indicios que los estudios son diferentes y esto podría afectar los resultados obtenidos al momento de analizar de manera global el riesgo de exposición al glifosato.

Si bien, los resultados globales no indican un mayor riesgo de cáncer por exposición al glifosato en agricultores, no se puede afirmar que no existe tal riesgo, o que no hay una diferencia entre las poblaciones que son expuestas al glifosato y aquellas que no tienen contacto con este pesticida, no significa que no causa cáncer. Muestra de ello se observa al momento de analizar los resultados por tipo de cáncer, si se mira desde el punto de la heterogeneidad entre los estudios, es indispensable conocer cuál es la población, la metodología y tener en claro los datos estadísticos de cada uno, para poder realizar la evaluación los resultados que permitan llegar al análisis cuantitativo. En muchos de los estudios revisados no se obtuvo la claridad sobre estos puntos, por lo que es una limitante significativa al momento de realizar esta investigación. Otra limitación es la disponibilidad de datos primarios para realizar el metaanálisis. El hecho de esta limitante es importante, ya que hay estudios que se contradicen en cuanto a la cancerogeneidad del glifosato, y argumentan que puede ser cancerígeno en exposición prolongadas (IARC, 2017). Por ejemplo, Zhang menciona que los estudios epidemiológicos humanos sugieren un vínculo convincente entre la exposición a GBH y un mayor riesgo de NHL(Zhang et al., 2019a).

Un hecho es que las revisiones realizadas por científicos académicos independientes de la industria informan efectos tóxicos por debajo de los límites reglamentarios, así como las deficiencias de la evaluación reglamentaria actual de los riesgos asociados con la

exposición al glifosato (Robin Mesnage & Antoniou, 2017). Pero debido a la poca investigación del tema es difícil sostener la afirmación de la relación entre la exposición y el riesgo de cáncer. Aunque los estudios demuestran una relación entre la exposición y el cáncer en los agricultores, la mayoría de los autores mencionan que los datos han sido limitados para hacer los estudios. Hay un estudio que menciona la limitante por pocos estudios y una métrica de exposición cruda, mientras que el cuerpo general de la literatura es metodológicamente limitado y los hallazgos no son sólidos ni consistentes (Chang & Delzell, 2016). Otro de los estudios sugiere realizar más investigaciones sobre productos químicos y otros medioambientales, una política de seguridad de salud pública preventiva que incluya medidas preventivas asesoramiento y vigilancia individual a los trabajadores expuestos a los pesticidas puede ser aconsejable (Stanganelli et al., 2020). Con el fin de controlar la dosis de exposición diaria del glifosato en los agricultores y establecer una línea de acción con las posibles enfermedades que se relacionen a ello.

Es necesario recalcar que la investigación desarrollada abarca e integra todos los datos de estudios sobre el riesgo al cáncer en los agricultores, las otras revisiones sistemáticas que se han llevado a cabo en este tema han sido hacia un tipo de cáncer en específico. Ejemplo de ello la revisión sobre la cancerogeneidad del glifosato para los humanos y sus posibles efectos (EFSA, 2016; IARC, 2017; US EPA, 2016). La evaluación del riesgo de ser trabajador agrícola y estar expuesto a cierto tipo de contaminante como pesticidas y glifosato (Acquavella et al., 2016; Chang & Delzell, 2016; Ghisi et al., 2016).

La asociación de la exposición a pesticida por el tipo de cáncer en los agricultores y sus familias (Bassil et al., 2007; Leon et al., 2019; Lewis-Mikhael et al., 2015). Y sobre la toxicidad del glifosato para los humanos y animales que están en contacto con este (R. Mesnage et al., 2015; Tarazona et al., 2017). Sin embargo, ninguna de las anteriores

revisiones sistemáticas se enfocó en evaluar el riesgo de cáncer por exposición ocupacional al glifosato entre los agricultores. Por lo que esta investigación abre las puertas a formular nuevas hipótesis, formular preguntas, y evaluar las políticas de trabajo en agricultores.

Aunque el estudio no estima un mayor riesgo de cáncer en agricultores, fomenta la necesidad de desarrollar estudios en humanos, y establecer estrategias para la disminución de los riesgos de cáncer entre los agricultores que se exponen al glifosato.

Cabe mencionar que el presente estudio tiene otras limitaciones. Si bien hay estudios que evalúan los riesgos de cáncer en los agricultores, todos manejan muestras de poblaciones diferentes. Ejemplo de ello, se observa cuando se analiza la heterogeneidad de los estudios que demuestran las diferencias metodológicas de los datos reportados en cada uno de los estudios, muchas veces estos datos no eran lo suficientemente claros para realizar la evaluación de riesgo de cáncer en los agricultores por lo que tocó descartar muchos artículos e investigaciones. Mientras algunos estudios no reportan los controles que se tuvieron en cuenta para estimar el riesgo entre las poblaciones.

Otra limitante fueron los datos por tipo de sexo, tiempo de exposición, año de estudio y la duración del estudio, ya que estos no fueron claros al momento de analizar los distintos estudios. En su mayoría las investigaciones optan por realizar un análisis de manera general, lo que sin duda limita de manera general los resultados del metaanálisis desarrollado. Algunos de los estudios utilizaron poblaciones de control que tenían otras enfermedades o que también tenían cáncer, mientras que otros estaban utilizando datos de más de 11 años de investigación basados en entrevista, cuestionarios y bases de datos médicas, lo que plantea también un posible sesgo dentro de los estudios elegidos.

Otra posibilidad es que exista entre los estudios sesgo por el periodo tomado para realizar el análisis. Entre las investigaciones elegidas se presentan investigaciones llevadas

a cabo desde la década de los 80 en una recopilación de 11 años de datos, mientras que otros presentan datos de tan solo 1 año de recopilación y población de una sola zona.

Muchos de los estudios se están enfocando en un solo tipo de cáncer en específico, pero al momento de hacer la evaluación de riesgo la estiman contra todos los pesticidas y no solo contra el glifosato, otra interferencia importante son los diseños experimentales de los estudios difieren uno del otro, por lo que aún no se cuenta con un consenso científico sobre este tema de estudio.

Esta investigación muestra la dificultad de evaluar con precisión el riesgo de cáncer por la exposición al glifosato en agricultores, hace falta incluir muchos aspectos dentro de los datos primarios para poder dar una respuesta a la pregunta de la investigación. Es necesario que los estudios que se hagan a futuro tengan en cuenta los datos primarios, y se analice la relación entre el riesgo y la exposición del glifosato, si este está aumentando el riesgo de cáncer en los agricultores, y cuál sería el tiempo de exposición para aumentar este tipo de riesgo, o la dosis para poder desarrollar estrategias que minimicen el cáncer entre los agricultores que se exponen a diario al glifosato o a otros pesticidas.

Es importante destacar la heterogeneidad entre los estudios al momento de reflejar los resultados de riesgo de cáncer en los agricultores, debido a que marca la gran diferencia entre estos, y presenta las diferencias como la población en caso control, el género en que se está evaluando el riesgo, el tipo de cáncer que se está estudiando, el tiempo de exposición, la edad en que se estudian los efectos de exposición. No todas las investigaciones evalúan todos los tipos de cáncer que se asocian a esta labor. Hace falta mucha más investigación del tema en países que usan el glifosato como pesticida para el control de maleza y otras actividades, para tener una base de datos global del riesgo que puede representar la exposición al glifosato. Por otro lado, se debe tener en cuenta evaluar

otros factores como el estatus socioeconómico, fumar o los diferentes componentes del glifosato, ya que estos pueden hacer que los resultados cambien sustancialmente.

7. Conclusiones

Esta revisión sistemática y metaanálisis recopiló y sintetizó los datos primarios de los últimos 5 años sobre el riesgo de cáncer en agricultores expuestos al glifosato.

Evaluar las evidencias en la literatura permitieron observar un mayor riesgo de linfoma de no Hodgkin, Linfoma de Hodgkin, y mieloma múltiple en agricultores expuestos ocupacionalmente al glifosato. Es importante destacar la heterogeneidad observada entre los diferentes estudios. Esa alta heterogeneidad sugiere importantes diferencias entre los estudios incluidos en el metaanálisis, incluyendo diferencias metodológicas para la recolección de los datos primarios, lo que limitó el análisis de estos resultados.

Además, la alta heterogeneidad indica la necesidad de nuevos estudios primarios que puedan ser integrados a la información ya existente en la literatura para fortalecer esa evidencia. Los futuros estudios con enfoque al riesgo de cáncer por exposición al glifosato son necesarios deberán enfocarse en recolectar información actual en cuanto al cáncer entre los agricultores e incluir información sobre las diferentes composiciones del glifosato, así como de los efectos a corto, mediano y largo plazo que se pueden generar al estar expuestos al glifosato.

Estos resultados pueden direccionar el desarrollo de futuras investigaciones en Colombia, considerando la falta de datos específicos que se pueden obtener de los efectos del glifosato en nuestro país y del uso que se le da al glifosato en la lucha antidrogas. Pero que, además, sirva de referente para cuestionar las normas de seguridad y salud en los trabajadores, y establecer una política pública en cuanto al riesgo ocasionado en la salud no

solo de los agricultores sino también de las personas que están expuestas de manera indirecta, debido a que la investigación indicó un incremento al riesgo de 3 tipos de cáncer por exposición al glifosato. Es importante priorizar la salud de los trabajadores, y de la sociedad, por lo que se recalca la necesidad de establecer y aplicar, estrategias y políticas eficaces para la prevención, mitigación y control de los posibles impactos en la salud de los trabajadores agrícolas y sus familias.

8. Recomendaciones

Con base en los resultados obtenidos en la revisión sistemática, se plantean las siguientes recomendaciones:

- Futuras investigaciones deben tener en cuenta el diseño experimental de los estudios, revisar a detalle el manejo de los casos control, y la calidad de las bases de datos que utilizaron para obtener la información primaria.
- Hay que tener en cuenta otros datos y factores que pueden representar un dato importante en cuanto a la evaluación del riesgo como género, edad, tiempo de exposición, nivel educativo, hábitos de fumar.
- Se recomienda a nivel de seguridad y salud en el trabajo en Colombia, formular políticas públicas y el desarrollo de una base de datos de los agricultores que han sido expuestos al glifosato, para poder monitorear y vigilar las enfermedades que puedan estar presentando.

9. Bibliografía

- Acquavella, J., Garabrant, D., Marsh, G., Sorahan, T., & Weed, D. L. (2016). Glyphosate epidemiology expert panel review: a weight of evidence systematic review of the relationship between glyphosate exposure and non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Critical Reviews in Toxicology*, 46, 28–43.
<https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1214681>
- Agostini, L. P., Dettogni, R. S., dos Reis, R. S., Stur, E., dos Santos, E. V. W., Ventrone, D. P., Garcia, F. M., Cardoso, R. C., Graceli, J. B., & Louro, I. D. (2019). Effects of glyphosate exposure on human health: Insights from epidemiological and in vitro studies. *Science of the Total Environment*, xxxx, 135808.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135808>
- Agostini, L. P., Dettogni, R. S., dos Reis, R. S., Stur, E., dos Santos, E. V. W., Ventrone, D. P., Garcia, F. M., Cardoso, R. C., Graceli, J. B., & Louro, I. D. (2020). Effects of glyphosate exposure on human health: Insights from epidemiological and in vitro studies. *Science of the Total Environment*, 705.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135808>
- Alavanja, M. C. R., Ross, M. K., & Bonner, M. R. (2013). Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 63(2), 120–142. <https://doi.org/10.3322/caac.21170>
- Alexander, D., Weed, D. L., Mink, P. J., & Mitchell, M. E. (2012). A weight-of-evidence review of colorectal cancer in pesticide applicators: The agricultural health study and other epidemiologic studies. *International Archives of Occupational and*

Environmental Health, 85(7), 715–745. <https://doi.org/10.1007/s00420-011-0723-7>

Andreotti, G., Koutros, S., Hofmann, J. N., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Lynch, C. F., Lerro, C. C., De Roos, A. J., Parks, C. G., Alavanja, M. C., Silverman, D. T., & Beane Freeman, L. E. (2018a). Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 110(5), 509–516.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djx233>

Andreotti, G., Koutros, S., Hofmann, J. N., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Lynch, C. F., Lerro, C. C., De Roos, A. J., Parks, C. G., Alavanja, M. C., Silverman, D. T., & Beane Freeman, L. E. (2018b). Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 110(5), 509–516.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djx233>

Anifandis, G., Katsanaki, K., Lagodonti, G., Messini, C., Simopoulou, M., Dafopoulos, K., & Daponte, A. (2018). The effect of glyphosate on human sperm motility and sperm DNA fragmentation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(6). <https://doi.org/10.3390/ijerph15061117>

Ascough, J. C., Fathelrahman, E. M., & McMaster, G. S. (2008). Insect Pest Models and Insecticide Application. *Encyclopedia of Ecology, Five-Volume Set*, 1978–1985.
<https://doi.org/10.1016/B978-008045405-4.00208-1>

Atlantic Working Group. (2005). Environmental Protection Pesticide Business Manual landscape. In *Landscape* (Vol. 2, p. 330100).
https://www.krsu.edu.kg/index.php?option=com_content&view=article&id=1074:history&catid=171:obshchaya-informatsiya&Itemid=568&lang=en

- Baer, K. N., & Marcel, B. J. (2014). Glyphosate. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, 2, 767–769. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00148-2>
- Bassil, K. L., Vakil, C., Sanborn, M., Cole, D. C., Kaur, J. S., & Kerr, K. J. (2007). Cancer health effects of pesticides: Systematic review. *Canadian Family Physician*, 53(10), 1705–1711.
- Benbrook, C. M. (2019). How did the US EPA and IARC reach diametrically opposed conclusions on the genotoxicity of glyphosate-based herbicides? *Environmental Sciences Europe*, 31(1). <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0184-7>
- Beukelman, T., & Brunner, H. I. (2016). Trial Design, Measurement, and Analysis of Clinical Investigations. In *Textbook of Pediatric Rheumatology* (Seventh Ed). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-24145-8.00006-5>
- Blair, A., Ph, D., Freeman, L. B., & Ph, D. (2009). Epidemiologic Studies of Cancer in Agricultural Populations: Observations and Future Directions Aaron. *National Institute of Health (NIH)*, 14(2), 125–131. <https://doi.org/10.1080/10599240902779436>.Epidemiologic
- Bolognesi, C., Carrasquilla, G., Volpi, S., Solomon, K. R., & Marshall, E. J. P. (2009). Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: Association to occupational exposure to glyphosate. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, 72(15–16), 986–997. <https://doi.org/10.1080/15287390902929741>
- Bolognesi, C., & Merlo, F. D. (2011). Pesticides: Human Health Effects. *Encyclopedia of Environmental Health*, 438–453. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52272-6.00592->

4

- Butler, A., Hall, H., & Copnell, B. (2016). A Guide to Writing a Qualitative Systematic Review Protocol to Enhance Evidence-Based Practice in Nursing and Health Care. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 13(3), 241–249.
<https://doi.org/10.1111/wvn.12134>
- Camacho, A., & Mejía, D. (2017). The health consequences of aerial spraying illicit crops: The case of Colombia. *Journal of Health Economics*, 54, 147–160.
<https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2017.04.005>
- Carson, K. L., Mertz, D., & Loeb, M. (2014). Newcastle-Ottawa Scale: Comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Medical Research Methodology*, 14(1), 1–5.
<https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-45>
- Centner, T. J., Russell, L., & Mays, M. (2019). Viewing evidence of harm accompanying uses of glyphosate-based herbicides under US legal requirements. *Science of the Total Environment*, 648, 609–617. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.156>
- Chang, E. T., & Delzell, E. (2016). Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. *Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 51(6), 402–434. <https://doi.org/10.1080/03601234.2016.1142748>
- Cochrane. (2011). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, in Spanish]. *The Cochrane Collaboration*, March, 1–639. www.cochrane-handbook.org
- Connolly, A., Leahy, M., Jones, K., Kenny, L., & Coggins, M. A. (2018). Glyphosate in

Irish adults - A pilot study in 2017. *Environmental Research*, 165(April), 235–236.

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.04.025>

Costa, L., & Aschner, M. (2014). Toxicology of pesticides. In *Medecine Biologie Environnement* (Third Edit, Vol. 14, Issue 1). Elsevier.

<https://doi.org/10.1136/oem.34.2.152>

Crump, K. (2020). The Potential Effects of Recall Bias and Selection Bias on the Epidemiological Evidence for the Carcinogenicity of Glyphosate. *Risk Analysis*, 40(4), 696–704. <https://doi.org/10.1111/risa.13440>

Department of Health Services. (2003). PESTICIDES AND HERBICIDES | Types, Uses, and Determination of Herbicides. In *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/b0-12-227055-x/00910-x>

Duke, S. O., & Dayan, F. E. (2011). Bioactivity of Herbicides. In *Comprehensive Biotechnology, Second Edition* (Second Edi, Vol. 4). Elsevier B.V.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-088504-9.00273-7>

EFSA. (2016). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance isoproturon. *EFSA Journal*, 13(8), 4206.

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4206>

Engel, L. S., Werder, E., Satagopan, J., Blair, A., Hoppin, J. A., Koutros, S., Lerro, C. C., Sandler, D. P., Alavanja, M. C., & Beane Freeman, L. E. (2017). Insecticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study.

Environmental Health Perspectives, 125(9), 1–10. <https://doi.org/10.1289/EHP1295>

FAO. (2018). Transformar la alimentación y la agricultura para alcanzar los ODS. In

Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.

<http://www.fao.org/3/I9900ES/i9900es.PDF>

Fuchs, A., Kouimintzis, D., Neumann, G., & Kirch, W. (2007). Health risks related to crop farming in Europe. *Journal of Public Health*, 15(4), 233–244.

<https://doi.org/10.1007/s10389-007-0131-3>

Ghisi, N. de C., Oliveira, E. C. de, & Prioli, A. J. (2016). Does exposure to glyphosate lead to an increase in the micronuclei frequency? A systematic and meta-analytic review.

Chemosphere, 145, 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.11.044>

Gill, J. P. K., Sethi, N., Mohan, A., Datta, S., & Girdhar, M. (2018). Glyphosate toxicity for animals. *Environmental Chemistry Letters*, 16(2), 401–426.

<https://doi.org/10.1007/s10311-017-0689-0>

Henderson, A., Gervais, J., Luukinen, B., Buhl, K., Piedra, D., Strid, A., Cross, A., & Jenkins, J. (2010). *Hoja de datos tecnicos de glifosato*. Centro Nacional de Informacion Sobre Pesticidas.

Hernández, F., Bakker, J., Bijlsma, L., de Boer, J., Botero-Coy, A. M., Bruinen de Bruin, Y., Fischer, S., Hollender, J., Kasprzyk-Hordern, B., Lamoree, M., López, F. J., Laak, T. L. te., van Leerdam, J. A., Sancho, J. V., Schymanski, E. L., de Voogt, P., & Hogendoorn, E. A. (2019). The role of analytical chemistry in exposure science: Focus on the aquatic environment. *Chemosphere*, 222, 564–583.

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.01.118>

IARC. (2017). *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - volume 112: Some organophosphate insecticides and herbicides - Glyphosate* (Vol.

112). <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/mono112.pdf>0Ahttp://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/mono112.pdf

Infante, P. F., Melnick, R., Vainio, H., & Huff, J. (2018). Commentary: IARC Monographs Program and public health under siege by corporate interests. *American Journal of Industrial Medicine*, 61(4), 277–281. <https://doi.org/10.1002/ajim.22811>

International Labour Organization. (2007). AGRICULTURAL WORKERS AND THEIR CONTRIBUTION TO SUSTAINABLE. In *Organization*.

Kachuri, L., Harris, M. A., MacLeod, J. S., Tjepkema, M., Peters, P. A., & Demers, P. A. (2017). Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: Results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer*, 17(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3346-x>

Kier, L. D. (2015). Review of genotoxicity biomonitoring studies of glyphosate-based formulations. *Critical Reviews in Toxicology*, 45(3), 209–218. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1010194>

Latifovic, L., Freeman, L. E. B., Spinelli, J. J., Pahwa, M., Kachuri, L., Blair, A., Cantor, K. P., Zahm, S. H., Weisenburger, D. D., McLaughlin, J. R., Dosman, J. A., Pahwa, P., Koutros, S., Demers, P. A., & Harris, S. A. (2020). Pesticide use and risk of Hodgkin lymphoma: results from the North American Pooled Project (NAPP). *Cancer Causes and Control*, 31(6), 583–599. <https://doi.org/10.1007/s10552-020-01301-4>

Lemarchand, C., Tual, S., Levêque-Morlais, N., Perrier, S., Belot, A., Velten, M., Guizard, A.-V., Marcotullio, E., Monnereau, A., Clin, B., Baldi, I., & Lebailly, P. (2017).

- Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011) Europe PMC Funders Group. *Cancer Epidemiol*, 49, 175–185. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.06.003>
- Leon, M. E., Schinasi, L. H., Lebailly, P., Beane Freeman, L. E., Nordby, K. C., Ferro, G., Monnereau, A., Brouwer, M., Tual, S., Baldi, I., Kjaerheim, K., Hofmann, J. N., Kristensen, P., Koutros, S., Straif, K., Kromhout, H., & Schüz, J. (2019). Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: A pooled analysis from the AGRICOH consortium. *International Journal of Epidemiology*, 48(5), 1519–1535. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz017>
- Lewis-Mikhael, A. M., Olmedo-Requena, R., Martínez-Ruiz, V., Bueno-Cavanillas, A., & Jiménez-Moleón, J. J. (2015). Organochlorine pesticides and prostate cancer, Is there an association? A meta-analysis of epidemiological evidence. *Cancer Causes and Control*, 26(10), 1375–1392. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0643-z>
- McHenry, L. B. (2018). The Monsanto Papers: Poisoning the scientific well. *The International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 29(3–4), 193–205. <https://doi.org/10.3233/JRS-180028>
- Meftaul, I. M., Venkateswarlu, K., Dharmarajan, R., Annamalai, P., Asaduzzaman, M., Parven, A., & Megharaj, M. (2020). Controversies over human health and ecological impacts of glyphosate: Is it to be banned in modern agriculture? *Environmental Pollution*, 263, 114372. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114372>
- Mertens, M., Höss, S., Neumann, G., Afzal, J., & Reichenbecher, W. (2018). Glyphosate, a chelating agent—relevant for ecological risk assessment? *Environmental Science and*

Pollution Research, 25(6), 5298–5317. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-1080-1>

Mesnage, R., Defarge, N., Spiroux de Vendômois, J., & Séralini, G. E. (2015). Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. *Food and Chemical Toxicology*, 84, 133–153. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.08.012>

Mesnage, Robin, & Antoniou, M. N. (2017). Facts and Fallacies in the Debate on Glyphosate Toxicity. *Frontiers in Public Health*, 5(November), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00316>

MINAGRICULTURA. (2018). *INFORME DE GESTIÓN 2017 Bogotá D. C., enero de 2018* (Vol. 2017).

Moola, S., Munn, Z., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Lisy, K., Tufanaru, C., Qureshi, R., Mattis, P., & Mu, P. (2015). Conducting systematic reviews of association (etiology): The Joanna Briggs Institute's approach. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 13(3), 163–169. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000064>

Munn, Z., Stern, C., Aromataris, E., Lockwood, C., & Jordan, Z. (2018). What kind of systematic review should i conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. *BMC Medical Research Methodology*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0468-4>

Pahwa, M., Beane Freeman, L. E., Spinelli, J. J., Blair, A., McLaughlin, J. R., Zahm, S. H., Cantor, K. P., Weisenburger, D. D., Pahwa, P., Dosman, J. A., Demers, P. A., & Harris, S. A. (2019). Glyphosate use and associations with non-hodgkin lymphoma major histological sub-types: Findings from the North American pooled project.

Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 45(6), 600–609.

<https://doi.org/10.5271/sjweh.3830>

Perrotta, C., Staines, A., & Cocco, P. (2008). Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-3-27>

Perry, M. J., Mandrioli, D., Belpoggi, F., Manservigi, F., Panzacchi, S., & Irwin, C. (2019). Historical evidence of glyphosate exposure from a US agricultural cohort.

Environmental Health: A Global Access Science Source, 18(1), 1–4.

<https://doi.org/10.1186/s12940-019-0474-6>

Presutti, R., Harris, S. A., Kachuri, L., Spinelli, J. J., Pahwa, M., Blair, A., Zahm, S. H., Cantor, K. P., Weisenburger, D. D., Pahwa, P., McLaughlin, J. R., Dosman, J. A., & Freeman, L. B. (2016). Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American Pooled Project. *International Journal of Cancer*, 139(8), 1703–1714. <https://doi.org/10.1002/ijc.30218>

Ruuskanen, Rainioa, S. M., Uusitaloa, M., Saikkonenb, K., & Marjo Helander. (2019).

Parental effects via glyphosate-based herbicides in a bird model? Suvi Ruuskanen*.

BioRxiv, 1–26. <https://doi.org/10.1101/2019.12.21.885855>

Samet, J. M. (2019). Expert review under attack: Glyphosate, talc, and cancer. *American Journal of Public Health*, 109(7), 976–978.

<https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305131>

Sheppard, L., & Shaffer, R. M. (2019). Re: Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 111(2), 214–215.

<https://doi.org/10.1093/jnci/djy200>

Singh, M., & Sharma, S. D. (2008). Benefits of Triazine Herbicides and Other Weed

Control Technology in Citrus Management. In *The Triazine Herbicides* (Vol. 2003).

Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-044451167-6.50019-2>

Solomon, K. R., Marshall, E. J. P., & Carrasquilla, G. (2009). Human health and

environmental risks from the use of glyphosate formulations to control the production

of coca in Colombia: Overview and conclusions. *Journal of Toxicology and*

Environmental Health - Part A: Current Issues, 72(15–16), 914–920.

<https://doi.org/10.1080/15287390902929659>

Song, H. Y., Kim, Y. H., Seok, S. J., Gil, H. W., & Hong, S. Y. (2012). In vitro cytotoxic

effect of glyphosate mixture containing surfactants. *Journal of Korean Medical*

Science, 27(7), 711–715. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.7.711>

Sorahan, T. (2015). Multiple myeloma and glyphosate use: A re-analysis of US agricultural

health study (AHS) data. *International Journal of Environmental Research and Public*

Health, 12(2), 1548–1559. <https://doi.org/10.3390/ijerph120201548>

Stanganelli, I., De Felici, M. B., Mandel, V. D., Caini, S., Raimondi, S., Corso, F.,

Bellerba, F., Quaglino, P., Sanlorenzo, M., Ribero, S., Medri, M., Farnetani, F.,

Feliciani, C., Pellacani, G., & Gandini, S. (2020). The association between pesticide

use and cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the*

European Academy of Dermatology and Venereology, 34(4), 691–708.

<https://doi.org/10.1111/jdv.15964>

Tarazona, J. V., Court-Marques, D., Tiramani, M., Reich, H., Pfeil, R., Istace, F., &

- Crivellente, F. (2017). Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. *Archives of Toxicology*, 91(8), 2723–2743. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1962-5>
- US EPA. (2016). Glyphosate Issue Paper: Evaluation of Carcinogenic Potential. *EPA's Office of Pesticide Programs*, 227. https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/glyphosate_issue_paper_evaluation_of_carcinogenic_potential.pdf
- Van Maele-Fabry, G., Libotte, V., Willems, J., & Lison, D. (2006). Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes and Control*, 17(4), 353–373. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-0443-y>
- Vazquez, M. A., Maturano, E., Etchegoyen, A., Difilippo, F. S., & Maclean, B. (2017). Association between Cancer and Environmental Exposure to Glyphosate. *International Journal of Clinical Medicine*, 08(02), 73–85. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2017.82007>
- Ware Solomon, W. K., Cerdeira, A., Anadón, A., Carrasquilla, G., Marshall, E., Solomon, K. R., Anadón, A., Carrasquilla, G., Cerdeira, A. L., Marshall, J., & Sanin, L.-H. (2007). Coca and Poppy Eradication in Colombia: Environmental and Human Health Assessment of Aerially Applied Glyphosate. *Springer*, 43–125. https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-0-387-36903-7_2.pdf
- Williams, G. M., Aardema, M., Acquavella, J., Berry, S. C., Brusick, D., Burns, M. M., de Camargo, J. L. V., Garabrant, D., Greim, H. A., Kier, L. D., Kirkland, D. J., Marsh, G., Solomon, K. R., Sorahan, T., Roberts, A., & Weed, D. L. (2016). A review of the

carcinogenic potential of glyphosate by four independent expert panels and comparison to the IARC assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, 46, 3–20.
<https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1214677>

Zamora-Sequeira, R., Starbird-Pérez, R., Rojas-Carillo, O., & Vargas-Villalobos, S. (2019).

What are the main sensor methods for quantifying pesticides in agricultural activities?

A review. *Molecules*, 24(14), 1–26. <https://doi.org/10.3390/molecules24142659>

Zhang, L., Rana, I., Shaffer, R. M., Taioli, E., & Sheppard, L. (2019a). Exposure to

glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*,

781(September 2018), 186–206. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.001>

Zhang, L., Rana, I., Shaffer, R. M., Taioli, E., & Sheppard, L. (2019b). *EXPOSURE TO*

GLYPHOSATE BASED HERBICIDES AND RISK FOR NON HODGKIN

LYMPHOMA A META ANALYSIS AND SUPPORTING EVIDENCE.pdf (pp. 186–

206).

Zhou, Y., Wu, J., Wang, B., Duan, L., Zhang, Y., Zhao, W., Wang, F., Sui, Q., Chen, Z.,

Xu, D., Li, Q., & Yu, G. (2020). Occurrence, source and ecotoxicological risk

assessment of pesticides in surface water of Wujin District (northwest of Taihu Lake),

China. *Environmental Pollution*, 265, 114953.

<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114953>

- American Psychological Association. (2010). *Manual de Publicaciones de la American Psychological Association* (6 ed.). (M. G. Frías, Trad.) México, México: El Manual Moderno.
- Asociacion española contra el cancer . (2018). *Asociacion española contra el cancer* .
Obtenido de Asociacion española contra el cancer : <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/origen>
- Bureau of Labor Statistics. (14 de Junio de 2020). *US Department of Labor*. Obtenido de Occupational Outlook Handbook : <https://www.bls.gov/ooh/farming-fishing-and-forestry/agricultural-workers.htm>
- Caring for Your Teenager . (25 de Noviembre de 2015). *Healthy children.org*. Obtenido de Healthy children.org: <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/cancer/Paginas/How-Cancer-is-Diagnosed.aspx>
- CCOHS. (15 de Febrero de 2017). *Canadian Centre for Occupational Health and Safety* .
Obtenido de Canadian Centre for Occupational Health and Safety :
https://www.ccohs.ca/oshanswers/hsprograms/risk_assessment.html
- Dagnido, J. (2014). Riesgo relativo y razón de ventajas . *Revista chilena de anestesia* , 317-321.
- ERA . (2020). *ERA ORLEANS* . Obtenido de ERA ORLEANS : <http://www.era-orleans.org/AFIP/ES/pesticides.html>
- European commission . (2020). *European commission* . Obtenido de European commission : <https://ec.europa.eu/assets/sante/food/plants/pesticides/lop/index.html>
- EXTONET . (Mayo de 1994). *Extension toxicology network* . Obtenido de Cooperative Extension Offices of Cornell University, Michigan State University, Oregon State University, and University of California at Davis:

<http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/dienochlor-glyphosate/glyphosate-ext.html>

FAO . (2020). *FAO* . Obtenido de FAO : <http://www.fao.org/rural-employment/agricultural-sub-sectors/crop-farming/es/>

FAO. (2020). *FAO* . Obtenido de FAO : <http://www.fao.org/rural-employment/agricultural-sub-sectors/crop-farming/es/>

Instituto Nacional del Cancer . (27 de Abril de 2018). *Cancer Statistics*. Obtenido de Instituto Nacional del Cancer NIH : <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>

Instituto Nacional del cancer . (17 de Julio de 2019). *NIH - Instituto Nacional del cancer* . Obtenido de NIH - Instituto Nacional del cancer :

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico>

James Cook University . (4 de Junio de 2020). *James Cook Univesity Australia* . Obtenido de <https://libguides.jcu.edu.au/systematic-review/define#s-lg-box-19016687>

National Center for Biotechnology Information. (Junio de 2020). *PubChem Database*. Obtenido de PubChem Database:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glyphosate>

NPIC . (02 de Agosto de 2019). *National Pesticide information center* . Obtenido de National Pesticide information center :

<http://npic.orst.edu/ingred/ptype/fungicide.html>

Organizacion Mundial de la Salud . (3 de Febrero de 2017). *Organizacion Mundial de la Salud* . Obtenido de Organizacion Mundial de la Salud :

<https://www.who.int/es/news-room/detail/03-02-2017-early-cancer-diagnosis-saves-lives-cuts-treatment-costs>

Puente , J., & Velasco , G. (16 de Diciembre de 2019). *Sociedad Española de Oncología*

Medica . Obtenido de Sociedad Española de Oncología Médica :

<https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>

Sociedad Americana Contra El Cáncer. (29 de Enero de 2016). *American Cancer Society* .

Obtenido de American Cancer Society : <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html>

Tartanac, F. (Abril de 2001). *FAO* . Obtenido de FAO :

http://www.fao.org/tempref/GI/Reserved/FTP_FaoRlc/old/prior/desrural/agroindustria/linea.htm

Virginia Commonwealth University. (4 de Junio de 2020). *Virginia Commonwealth*

University. Obtenido de <https://guides.library.vcu.edu/health-sciences-literature/question#s-lg-box-9982939>

World Cancer Day . (2020). *World Cancer Day* . Obtenido de World Cancer Day :

<https://www.worldcancerday.org/es/que-es-el-cancer>

Zimmer, K. (6 de Febrero de 2018). *The scientist*. Obtenido de The scientist:

<https://www.the-scientist.com/news-opinion/how-toxic-is-the-worlds-most-popular-herbicide-roundup-30308>

10. Anexo

Anexo 1.

Modelo de protocolo de revisión sistemática

1. **REVIEW TITLE:** Cancer risk in farmers exposed to glyphosate: a systematic review and metanalysis
2. **ORIGINAL LANGUAGE TITLE:** Riesgo de Cancer en agricultores expuestos al glifosato: una revisión sistemática y metaanálisis
3. **ANTICIPATED OR ACTUAL START DATE:** 1st Mayo 2020
4. **ANTICIPATED COMPLETION DATE:** 1st Julio 2020
5. **STAGE OF REVIEW AT TIME OF THIS SUBMISSION:** Not started yet.
6. **NAMED CONTACT:** Dr Carlos Eduardo Schnorr.
7. **NAMED CONTACT EMAIL:** cschnorr@cuc.edu.co
8. **NAMED CONTACT ADDRESS:** Calle 58 #56-66, 080002, Barranquilla, Atlántico, Colombia.
9. **NAMED CONTACT PHONE NUMBER:** +57 3045605282
10. **ORGANIZATIONAL AFFILIATION OF THE REVIEW:** Corporación Universidad de la Costa (<https://www.cuc.edu.co>); Universidade Federal do Rio Grande do Sul (<https://www.ufrgs.br>).
11. **REVIEW TEAM MEMBERS AND THEIR ORGANIZATIONAL AFFILIATIONS:** Dr Carlos Schnorr, Departamento de Ciencias Naturales y Exactas, Corporación Universidad de la Costa (CUC); BCE Anyeris Llanos Polo, Departamento de Civil y Ambiental, Corporación Universidad de la Costa (CUC); Dr. Leonardo da Silva Bittencourt, Instituto de Ciencias Basicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul (IFRS), Secretaria de Educação do Estado do Rio Grande do Sul (SEDUC-RS).
12. **FUNDING SOURCES/SPONSORS:** None.
13. **CONFLICTS OF INTEREST:** The authors declare that they have no known conflicts of interest.

14. COLLABORATORS: Dr Marcelo Lazzaron Lamers, Instituto de Ciencias Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Dr. Luis Silva, Departamento de Civil y Ambiental, Corporación Universidad de la Costa (CUC).

15. REVIEW QUESTION:

Are farmers who have been exposed to glyphosate at increased risk of cancer?

16. SEARCHES.

The search for the review will be carried out in the following databases: Scopus, Pudmed, and Web of Science. Reference lists will be screened for eligible studies for all included studies. No restrictions for date or language will be imposed for the review.

17. URL TO SEARCH STRATEGY.

((ALL (leukemia OR leukemias)) OR (ALL (lymphoma OR lymphomas)) OR (ALL (melanoma OR melanomas)) OR (ALL (carcinoma OR carcinomas)) OR (ALL (sarcoma OR sarcomas)) OR (ALL (malignancy OR malignancies)) OR (ALL (tumor OR tumors)) OR (ALL (neoplasm OR neoplasms)) OR (ALL (neoplasia OR neoplasias)) OR (ALL (cancer OR cancers))) AND ((ALL (yerbimat)) OR (ALL (roundup)) OR (ALL (n AND phosphonemethyl AND glycine)) OR (ALL (glyphosate))) AND ((ALL (farmer OR farmers)) OR (ALL (" farm worker" OR "farm workers"))) OR (ALL ("agricultural worker" OR "agricultural workers"))) OR (ALL (farmworker OR farmworkers)) OR (ALL (rancher OR ranchers)) OR (ALL ("agricultural laborer" OR "agricultural laborers")))

18. CONDITION OR DOMAIN BEING STUDIED:

Cancer. All types of cancer diagnosed in farmers will be include in the review.

19. PARTICIPANTS/POPULATION.

The review will include all studies with adults (both male and female) who are farmers. No lower or upper age limits will be set. Cancer diagnosis or cancer risk assessed by medical diagnosis or questionnaires.

20. INTERVENTION(S), EXPOSURE(S).

Farmers are frequently exposed to large amounts of pesticides used in their crops for pest and weed control. Glyphosate, the most widely used pesticide, was categorized by the International Agency for Research on Cancer (IARC) in 2015 as "possibly carcinogenic to

humans”. However, the association between glyphosate exposure and cancer in farmers remains unclear.

This review will include studies that report quantitative data for glyphosate exposure through urine and blood tests, or qualitative data through questionnaires, including both short-term (up to seven days) and long-term exposure (for longer than seven days).

21. COMPARATOR(S)/CONTROL.

The control group will be farmers with limited or low exposure to glyphosate.

22. TYPES OF STUDY TO BE INCLUDED.

Our systematic review includes cohort studies, longitudinal case studies, and case-controls that report exposure to glyphosate in farmers and the outcome of interest (cancer). Short and long-term review studies, and qualitative data from questionnaires will also be included in the review.

Inclusion criteria

- The study has a control group with limited or low exposure to glyphosate.
- The study presents data for odd ratios (OR) or relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI), or enough information for intervals calculation.

To verify the heterogeneity of the studies, the optimal information size calculation (OIS) will also be used.

Exclusion criteria:

- Animal studies
- Studies that do not have an adequate control group.
- Studies that do not assess cancer risk in farmers.

23. CONTEXT.

None

24. MAIN OUTCOME(S).

Odd Ratio (OR), Relative Risk (RR) and 95% Confidence Intervals (CI).

25. ADDITIONAL OUTCOME(S).

None.

26. DATA EXTRACTION (SELECTION AND CODING).

The review will be carried out in the databases specified above applying the search strategy. The data will be extracted by two independent reviewers and the resulting articles will be registered in a bibliographic reference manager. Duplicated studies will be discarded. Two independent reviewers will screen the titles and abstracts to select potential studies based on inclusion and exclusion criteria. Selected studies will be further screened at full text level using the inclusion criteria and data will be extracted from each article using a standardized data extraction sheet. Data extracted from each study will include the following information: the first author, year of publication, geographic area, type of study (control of cases, cohort and cross section), total number of cases (sample size), type of exposure, exposure measurement and evaluation method (medical diagnosis or questionnaires), type of cancer and classification of the result. In case of disagreement between the two reviewers at any stage the information will be sent to a third reviewer for decision-making.

27. RISK OF BIAS (QUALITY) ASSESSMENT.

The Newcastle Ottawa-NOS quality assessment scale will be used for the assessment of risk of bias. This scale allows evaluating the reliability and validity of the extracted studies and reducing the bias in the investigation, using a maximum scoring system of 9 points through 3 perspectives: selection of study groups, comparability of the population and determination of exposure or results of interest. This evaluation will be carried out by two independent reviewers and any disagreement between the two reviewers will be resolved by the third review author if necessary.

28. STRATEGY FOR DATA SYNTHESIS.

The heterogeneity of the data will be statistically assessed with the Cochran Q test and the I squared (I^2) statistic will be used to quantify the degree of heterogeneity between the studies. The random effect model will be used for the meta-analysis. A combination of odds ratios (OR), relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI) will be used for the metanalysis

taking into considering the Cochrane guidelines. A systematic narrative review will be performed as a qualitative analysis in case of few studies or high level of heterogeneity.

29. ANALYSIS OF SUBGROUPS OR SUBSETS

Before deciding to perform a subgroup analysis, we will evaluate the heterogeneity and the number of studies available. Subgroup and meta-regression analysis will be performed to explain any observed heterogeneity. The covariates included in the review will be the geographic region, sample size, follow-up period, type of cancer and time of exposure.

The funnel plot, the Begg test, and Egger test at $p > 0.05$ will be used to reduce publication bias. All analysis will be carried out using the package RevMan.

30. TYPE AND METHOD OF REVIEW: Systematic review

31. LANGUAGE: English.

32. COUNTRY: Colombia. Brazil.

33. OTHER REGISTRATION DETAILS. None

34. REFERENCE AND/OR URL FOR PUBLISHED PROTOCOL.

35. DISSEMINATION PLANS.

36. KEYWORDS.

- Cancer Risk
- Glyphosate
- Farmers

37. DETAILS OF ANY EXISTING REVIEW OF THE SAME TOPIC BY THE SAME AUTHORS: None.

38. CURRENT REVIEW STATUS: Not started yet.

39. ANY ADDITIONAL INFORMATION.

40. DETAILS OF FINAL REPORT/PUBLICATION(S).

Anexo 2.

Tabla de revisión de literatura en Pubmed

BASE DE DATOS:	PUBMED	
FECHA:	16-sep	
Nº Búsqueda	Parámetro de búsqueda	Resultados
1	Farmer OR farmers	86304
2	"farm worker" OR "Farm Workers"	5092
3	"agricultural worker" OR "Agricultural Workers"	5392
4	farmworker OR farmworkers	59280
5	rancher or ranchers	58267
6	agricultural laborer*	367
7	glyphosate	4585
8	n-(phosphonomethyl)glycine	485
9	roundup	5470
10	yerbimat	4588
11	cancer OR cancers	1881344
12	neoplasia OR neoplasias	594507
13	tumor OR tumors	1554974
14	malignancy OR malignancies	798223
15	sarcoma OR sarcomas	158863
16	carcinoma OR carcinomas	735285
17	melanoma OR melanomas	221672

18	lymphoma OR lymphomas	269444
19	leukemia OR leukemias	377475
20	<u>(((((((farmer OR farmers)))) OR ("farm worker" OR "Farm Workers")) OR ("agricultural worker" OR "Agricultural Workers")) OR (farmworker OR farmworkers)) OR (rancher OR ranches)) OR ("agricultural laborer" OR "agricultural laborers")</u>	94028
21	((glyphosate) OR n-(phosphonomethyl)glycine) OR roundup) OR yerbimat	5644
22	((((((((cancer OR cancers)) OR (neoplasia OR neoplasias)) OR tumor OR tumors) OR malignancy OR malignancies) OR sarcoma OR sarcomas) OR carcinoma OR carcinomas) OR melanoma OR melanomas) OR lymphoma OR lymphomas) OR leukemia OR leukemias	2447587
23	((((((((Farmer OR farmers)))) OR ("farm worker" OR "Farm Workers")) OR ("agricultural worker" OR "Agricultural Workers")) OR (farmworker OR farmworkers)) OR (rancher or ranchers)) OR ("agricultural laborer" OR "agricultural laborers")) AND (((glyphosate) OR n-(phosphonomethyl)glycine) OR roundup) OR yerbimat)) AND (((((((cancer OR cancers)) OR (neoplasia OR neoplasias)) OR tumor OR tumors) OR malignancy OR malignancies) OR sarcoma OR sarcomas) OR carcinoma OR carcinomas) OR melanoma OR melanomas) OR lymphoma OR lymphomas) OR leukemia OR leukemias)	497

24	((((((((Farmer OR farmers)))) OR ("farm worker" OR "Farm Workers")) OR ("agricultural worker" OR "Agricultural Workers")) OR (farmworker OR farmworkers)) OR (rancher or ranchers)) OR ("agricultural laborer" OR "agricultural laborers")) AND (((glyphosate) OR n-(phosphonomethyl)glycine) OR roundup OR yerbimat)) AND (((((((cancer OR cancers)) OR (neoplasia OR neoplasias)) OR tumor OR tumors) OR malignancy OR malignancies) OR sarcoma OR sarcomas) OR carcinoma OR carcinomas) OR melanoma OR melanomas) OR lymphoma OR lymphomas) OR leukemia OR leukemias)	497
25	Search (((((((((((Farmer OR farmers)))) OR ("farm worker" OR "Farm Workers")) OR ("agricultural worker" OR "Agricultural Workers")) OR (farmworker OR farmworkers)) OR (rancher or ranchers)) OR ("agricultural laborer" OR "agricultural laborers")) AND (((glyphosate) OR n-(phosphonomethyl)glycine) OR roundup OR yerbimat)) AND (((((((cancer OR cancers)) OR (neoplasia OR neoplasias)) OR tumor OR tumors) OR malignancy OR malignancies) OR sarcoma OR sarcomas) OR carcinoma OR carcinomas) OR melanoma OR melanomas) OR lymphoma OR lymphomas) OR leukemia OR leukemias) Filters: Humans)	22
Total		22

Anexo 3.

Tabla de revisión de literatura base de datos Scopus

BASE DE DATOS:	Scopus	
FECHA:	21-sep	
Nº Búsqueda	Parámetro de búsqueda	Resultados
1	Farmer OR farmers	722545
2	"farm worker" OR "Farm Workers"	13562
3	"agricultural worker" OR "Agricultural Workers"	33480
4	farmworker OR farmworkers	10132
5	rancher or ranchers	6371
6	agricultural laborer*	6742
7	glyphosate	38483
8	n-(phosphonomethyl)glycine	1421
9	roundup	16087
10	yerbimat	34
11	cancer OR cancers	6838310
12	neoplasia OR neoplasias	440643
13	tumor OR tumors	2917122
14	malignancy OR malignancies	565762
15	sarcoma OR sarcomas	243645
16	carcinoma OR carcinomas	1508289
17	melanoma OR melanomas	393070

18	lymphoma OR lymphomas	493828
19	leukemia OR leukemias	737427
20	(TITLE-ABS-KEY (farmer OR farmers)) OR (TITLE-ABS-KEY ("farm worker" OR "Farm Workers")) OR (TITLE-ABS-KEY ("agricultural worker" OR "agricultural workers")) OR (ALL (farmworker OR farmworkers)) OR (ALL (rancher OR ranchers)) OR (ALL (agricultural AND laborer*))	162210
21	(ALL (glyphosate)) OR (ALL (n- AND phosphonomethyl AND glycine)) OR (ALL (roundup)) OR (ALL (yerbimat))	49572
22	(ALL (cancer OR cancers)) OR (ALL (neoplasia OR neoplasias)) OR (ALL (tumor or tumors)) OR (ALL (malignancy or malignancies)) OR (ALL (sarcoma or sarcomas)) OR (ALL (carcinoma or carcinomas)) OR (ALL (melanoma or melanomas)) OR (ALL (lymphoma or lymphomas)) OR (ALL (leukemia or leukemias))	7866004
23	((ALL (farmer OR farmers)) OR (ALL ("farm worker" OR "Farm Workers")) OR (ALL ("agricultural worker" OR "agricultural workers")) OR (ALL (farmworker OR farmworkers)) OR (ALL (rancher OR ranchers)) OR (ALL (agricultural AND laborer*))) AND ((ALL (glyphosate)) OR (ALL (n- phosphonomethyl AND glycine)) OR (ALL (roundup)) OR (ALL (yerbimat))) AND ((ALL (cancer OR cancers)) OR (ALL (neoplasia OR neoplasias)) OR (ALL (tumor or tumors)) OR (ALL (malignancy or malignancies)) OR (ALL (sarcoma or sarcomas)) OR (A	267

	LL (carcinoma or carcinomas)) OR (A LL (melanoma or melanomas)) OR (A LL (lymphoma or lymphomas)) OR (A LL (leukemia or leukemias))) AND (LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Human")) O R LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Humans")) AND (LIMIT- TO (LANGUAGE , "English")) AND (LIMIT- TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT- TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT- TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT- TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT- TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT- TO (PUBYEAR , 2016))	
total		267

Anexo 4.

Tabla de revisión de literatura en base de datos Web of science

BASE DE DATOS:	Web of science	
FECHA:	21-sep	
Nº Búsqueda	Parámetro de búsqueda	Resultados
1	Farmer OR farmers	54222
2	"farm worker" OR "Farm Workers"	1224
3	"agricultural worker" OR "Agricultural Workers"	1232
4	farmworker OR farmworkers	1025

5	rancher or ranchers	744
6	agricultural laborer*	70
7	glyphosate	6732
8	n-(phosphonomethyl)glycine	197
9	roundup	1277
10	yerbimat	1
11	cancer OR cancers	2070800
12	neoplasia OR neoplasias	37546
13	tumor OR tumors	957053
14	malignancy OR malignancies	149234
15	sarcoma OR sarcomas	44700
16	carcinoma OR carcinomas	457773
17	melanoma OR melanomas	87599
18	lymphoma OR lymphomas	123308
19	leukemia OR leukemias	167481
20	#1 #2 #3 #4 #5 #6	57257
21	#7 #8 #9 #10	7281
22	#11 #12 #13 #14 #15 #16 #17 #18 #19	2622660
23	#20 #21 #22	25
24	#20 #21 #22 Refinado por: IDIOMAS: (ENGLISH)	24
Total		24

Anexo 5.

Formato de selección de artículo

FORMATO SELECCIÓN DE ARTÍCULOS POTENCIALMENTE RELEVANTES (72)		
1. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA Autores: Latifovic L., Freeman L.E.B., Spinelli J.J., Pahwa M., Kachuri L., Blair A., Cantor K.P., Zahm S.H., Weisenburger D.D., McLaughlin J.R., Dosman J.A., Pahwa P., Koutros S., Demers P.A., Harris S.A. Título: Pesticide use and risk of Hodgkin lymphoma: results from the North American Pooled Project (NAPP) Revista, año: Cancer Causes and Control, 2020		
2. NIVEL DE SELECCIÓN (marcar donde corresponde)	Título <input style="width: 100%;" type="text"/>	
	Resumen <input style="width: 100%;" type="text"/>	
	Texto completo <input style="width: 100%; color: red;" type="text" value="X"/>	
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN		
Población ¿son hombres y mujeres adultos? ¿los participantes son trabajadores agrícolas? ¿Presentan diagnóstico de cáncer o riesgo evaluado mediante diagnóstico médico?	SI X X X	NO
Exposición ¿presentan pruebas de sangre, orina o datos cualitativos por medio de encuestas o cuestionario para medir la exposición del glifosato? ¿La exposición al glifosato se dio por trabajo agrícola? ¿presenta el tiempo de exposición al glifosato?	X X X	
Control ¿El estudio cuenta con un grupo control?	X	
Resultados ¿El estudio reporta datos para calcular odds ratios (OR), relative risks (RR) y 95% intervalos de confianza (CI) para cáncer?	X	
Estudios ¿el diseño experimental es mediante estudios de cohorte, estudios transversales, estudios de caso control, artículos de revisión para la evaluación de riesgo?	X	
El estudio se incluye sólo en el caso de que TODAS las respuestas a las preguntas anteriores hayan sido SI		
4. CALIFICACIÓN DEL ESTUDIO	Incluido <input style="width: 100%; color: red;" type="text" value="X"/>	
	Excluido <input style="width: 100%;" type="text"/>	
	Dudoso - a revisar <input style="width: 100%;" type="text"/>	
5. OBSERVACIONES <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>		
REVISOR: Anyeris Llanos Polo FECHA REVISIÓN: 30-09-2020		

Anexo 6.

Formato de evaluación de calidad NewCastle Ottawa

ESCALA DE NEWCASTLE OTTAWA PARA ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES			
CATEGORÍA	PREGUNTA	JUSTIFICACIÓN	INDICADOR
SELECCIÓN Nota: Esta categoría tiene 4 estrellas. Si el artículo cumple con una celda sin estrella indica que hay posible riesgo de sesgo (aunque se deberían evaluar las demás categorías) En esta sección no puede haber dos o más celdas aprobadas para cada pregunta, es decir, cada pregunta tiene una sola opción de respuesta.	¿Es la definición de caso adecuada?	Requiere alguna validación independiente (por ejemplo > 1 persona/registro/tiempo/proceso para extraer información o referencia a la fuente de registro principal, como radiografías o registros médicos/hospitalarios) Decisión: Sí, con validación independiente	✖
		Enlace de registro (por ejemplo, códigos ICD en la base de datos) o autoinforme sin referencia al registro primario. Decisión: Sí, por ejemplo, invulnación de registros o basado en autoinformes.	
		Sin descripción	
	Representatividad de los casos	Todos los casos elegibles con resultado de interés durante un periodo de tiempo definido, todos los casos con un área de captación definida, todos los casos en un hospital o clínica definida, un grupo de hospitales, una organización de mantenimiento de la salud o una muestra apropiada. Decisión: Serie de casos consecutivos o obviamente representativos.	✖
		No cumple con los requisitos de la parte (a), o no se establece Decisión: Posibilidad de sesgos de selección o no declarados	
	Selección de los controles (Este ítem evalúa si la serie de	Controles comunitarios (es decir, la misma comunidad que los casos y serían casos si tuvieran resultados)	✖

	control utilizada en el estudio se deriva de la misma población que los casos y, en esencia, habría sido casos si el resultado hubiera estado presente)	Controles hospitalarios, dentro de la misma comunidad que los casos (es decir, no en otra ciudad) pero derivados de una población hospitalizada.	
		Sin descripción.	
	Definición de los controles	Si los casos son la primera aparición del resultado, entonces debe declarar explícitamente que los controles no tienen un historial de este resultado. Si los casos tienen una nueva aparición (no necesariamente la primera) del resultado, no se deben excluir los controles con ocurrencias previas del resultado de interés. Decisión: No hay historia de enfermedad.	✘
		No hay mención de la historia del resultado, no hay descripción de la fuente.	
COMPARABILIDAD Nota: Esta categoría puede tener 2 celdas marcadas, es decir, puede tener 2 estrellas para la pregunta (siempre y cuando haya un grupo control para al menos un desenlace (primario) en función del grupo de casos y si existen más de un desenlace (outcomes secundarios), entonces vamos a marcar las dos celdas.	Comparabilidad de casos y controles en base al diseño o análisis. Se puede asignar un máximo de 2 estrellas en esta categoría. Tanto los casos como los controles deben coincidir en el diseño y/o los factores de confusión deben ajustarse en el análisis. Las declaraciones de que no hay diferencias entre los grupos o que las diferencias no fueron estadísticamente significativas no son suficientes para establecer la comparabilidad. Nota: Si la proporción de probabilidades para la exposición de interés se ajusta para los	Controles de estudio para Cancer por exposicion a glifosato (seleccionar el factor mas importante)	✘
		Controles de estudio para cualquier factor adicional (este criterio podría modificarse para indicar un control específico para un segundo factor importante).	✘

	factores de confusión enumerados, entonces se considerará que los grupos son comparables en cada variable utilizada en el ajuste. Puede haber múltiples calificaciones para este elemento para diferentes categorías de exposición (por ejemplo, nunca vs nunca, actual vs. anterior o nunca).		
EXPOSICIÓN Nota: Esta categoría tiene 3 estrellas. La primera pregunta puede tener una estrella. Si se ha recogido los datos de una historia clínica, se marca esa celda, pero si se ha hecho una entrevista, se marca esa otra. NO DEBEN EXISTIR más de una estrella en "Determinación de la exposición".	Determinación de la exposición	Registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos)	
		Entrevista etructurada donde se ciega al estado caso/control	
		Entrevista no cegada al estado del caso/control	✖
		Autoinforme escrito o registro médico solamente	
		Ninguna descripción	
	Mismo método de verificación de casos y controles	Si	✖
		No	
	Tasa de no respuesta	La misma para ambos grupos	✖
		No se describe encuestados	
		Tasa diferente y sin designación	
TOTAL			

Título	
Autor	
Revista, Año	
País	
Objetivo del estudio	
Diseño del estudio	
Medidas de resultado. Instrumento utilizado	
Métodos de análisis	
Criterios de inclusión y exclusión	
Duración del estudio	
Participantes (muestra)	
Características (Edad, sexo)	
Resultados (RR, OR, CI)	
Conclusiones de los autores	
Limitaciones del estudio	
Observaciones del revisor	

Anexo 8.

Modelo de Artículo de Protocolo

Cancer risk in farmers exposed to glyphosate: a protocol for systematic review and metanalysis

Dr Carlos Schnorr^a; BCE Anyeris Llanos Polo^b; Dr. Leonardo da Silva Bittencourt^c; Dr Marcelo Lazzaron Lamers^d; Dr. Luis Silva^b.

- Departamento de Ciencias Naturales y Exactas, Corporación Universidad de la Costa (CUC)
- Departamento de Civil y Ambiental, Corporación Universidad de la Costa (CUC)
- Instituto de Ciencias Basicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul (IFRS), Secretaria de Educação do Estado do Rio Grande do Sul (SEDUC-RS).
- Instituto de Ciencias Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Abstract

Ethics and dissemination

PROSPERO register number

Abbreviations

Keywords

1. Introduction

Glyphosate, is perhaps the most important herbicide ever developed. It is made from isopropylamine salt of N-phosphonomethylglycine and it works by inhibiting 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS), an essential enzyme that is naturally found in plants, fungi and some bacteria. (Yang et al., 2019), Inactivation of EPSPS causes plant death by depriving the plant of amino acids (Mesnage et al., 2017).

The excessive use of herbicides and pesticides are increasing the population exposure to glyphosate, in special people who have been exposed in their occupational setting. Occupational exposure can occur by inhalation, dermal contact and/or eye contact during manufacturing, transportation, use and disposal of glyphosate. (Vainio, 2019). It is well known that some pesticides can produce acute and chronic side effects in

individuals when exposed (Solomon, 2019)

The toxicity of herbicide formulations is generally evaluated substance by substance, neglecting the possible combined effects in the mixtures. Therefore, many of the findings regarding the toxic effects of glyphosate and GBH on human cells are inconsistent. (Nagy, Tessema, Budnik and Ádám, 2019). Some adverse effects include possible long-term effects of chronic low-level exposure, developmental toxicity, and neurotoxicity, in addition to possible pathophysiological actions that have not yet been described in the literature. (Connolly et al., 2018)

It is well known that some pesticides can produce acute and chronic toxicity in individuals when exposed, such as deterioration of the central or peripheral nervous system, (neuro) endocrine effects, alterations in metabolic and reproductive functions, or even mutation. (Solomon, 2019), there is also evidence that pesticide

exposure can increase the incidence of diseases such as cancer, Alzheimer's, Parkinson's, amyotrophic lateral sclerosis, asthma, bronchitis, infertility, birth defects, attention deficit hyperactivity disorder, autism, diabetes, and obesity (Mostafalou & Abdollahi, 2017).

However, the studies have been unclear and have left a scientific gap regarding the relationship between glyphosate exposure and cancer risk, a worrying fact given the magnitude and frequency of glyphosate use in agriculture worldwide. (Gillezeau et al., 2019). But in recent years we have seen the publication of research that has evidence of long-term risks, especially chronic exposure, may indeed exist. (Davoren & Schiestl, 2018).

The research groups that studied the risk of glyphosate exposure for farmers, through a systematic review did not follow a structured methodology, so the data they obtained were different and the conclusions differ from each other, the entities such as IARC, EPA and EFSA, collected cohort studies, case studies, case control studies, among others, using the systematic review method (US EPA, 2016)

But by not establishing an adequate protocol to study the various investigations, the risk of bias increases, which is why from the different points of view the importance of having a methodological guide is raised, which serves as the basis for making a review protocol. system allowing evaluating cancer risk in farmers due to glyphosate exposure, following parameters established in the methodological guide for a systematic Cochrane review.

Review question

¿Are farmers who have been exposed to glyphosate at increased risk of cancer?

¿Is the risk factor for cancer the same for male and female farmers?

Objectives

The objective of this study is to present a protocol document for a systematic review and meta-analysis of data.

General objective

- Create a new systematic review and meta-analysis protocol to assess cancer risk in occupational farmers exposed to glyphosate.

Specific objectives:

- Design a specific systematic review and meta-analysis protocol

for the research question posed in the thesis.

- Validate the systematic review and meta-analysis protocol as a research tool for cancer risk in farmers exposed to glyphosate.

2. Methods and design

This systematic review and meta-analysis was performed according to the preferred reporting elements for systematic Guidelines for the Statement of Analysis and Meta-analysis (PRISMA) and has been registered on the PROSPERO website (xxx). Our research team was made up of engineers and biologists, who have contributed to the design of this study

2.1. Criteria for considering studies for the review

2.1.1. Types of participants

We will include male or female farmers, who suffered any type of cancer regardless of their country, age, sex and ethnicity.

2.1.2. Types of studies

Our systematic review includes cohort studies, longitudinal case studies, and case-controls that report exposure to glyphosate in farmers and the outcome of interest (cancer). Short and long-term

review studies, and qualitative data from questionnaires will also be included in the review.

2.1.3. Types of interventions

Farmers are frequently exposed to large amounts of pesticides used in their crops for pest and weed control. Glyphosate, the most widely used pesticide, was categorized by the International Agency for Research on Cancer (IARC) in 2015 as “possibly carcinogenic to humans”. However, the association between glyphosate exposure and cancer in farmers remains unclear.

This review will include studies that report quantitative data for glyphosate exposure through urine and blood tests, or qualitative data through questionnaires, including both short-term (up to seven days) and long-term exposure (for longer than seven days).

2.1.4. Types of outcomes

Included studies are considered to report the following results with sufficient data to calculate these estimates:

Inclusion criteria

- The study has a control group with limited or low exposure to glyphosate.

- The study presents data for odd indices (OR) or relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI), or sufficient information for calculating intervals.

To verify the heterogeneity of the studies, the optimal information size calculation (OIS) will also be used.

Exclusion criteria

- Animal studies
- Studies that do not have an adequate control group.
- Studies that do not assess cancer risk in farmers.

2.2. Search methods for identification of studies

2.2.1. Electronics searches

The search for the review will be carried out in the following databases: Scopus, Pudmed and Web of Science. Reference lists will be examined for eligible studies for all included studies. No date or language restrictions will be imposed for the review. The search strategy will include only terms related to or describing the intervention. the search will be carried out with the following terms:

((ALL (leukemia OR leukemias)) OR (ALL (lymphoma OR lymphomas)) OR (ALL (melanoma OR melanomas))

OR (ALL (carcinoma OR carcinomas)) OR (ALL (sarcoma OR sarcomas)) OR (ALL (malignancy OR malignancies)) OR (ALL (tumor OR tumors)) OR (ALL (neoplasm OR neoplasms)) OR (ALL (neoplasia OR neoplasias)) OR (ALL (cancer OR cancers))) AND ((ALL (yerbimat)) OR (ALL (roundup)) OR (ALL (n AND phosphonemethyl AND glycine)) OR (ALL (glyphosate))) AND ((ALL (farmer OR farmers)) OR (ALL (" farm worker" OR "farm workers")) OR (ALL ("agricultural worker" OR "agricultural workers")) OR (ALL (farmworker OR farmworkers)) OR (ALL (rancher OR ranchers)) OR (ALL ("agricultural laborer" OR "agricultural laborers"))))

2.3. Data collection and analysis

2.3.1. Selection of studies

The review will be carried out in the databases specified above applying the search strategy. The data will be extracted by two independent reviewers and the resulting articles will be registered in a bibliographic reference manager. Duplicated studies will be discarded. Two independent reviewers will screen the titles and abstracts to select potential studies based on inclusion and exclusion criteria. Selected studies will be further

screened at full text level using the inclusion criteria and data will be extracted from each article using a standardized data extraction sheet.

2.3.2. Data extraction and management

This information will be extracted into a standardized Excel sheet. Data extracted from each study will include the following information: the first author, year of publication, geographic area, type of study (control of cases, cohort and cross section), total number of cases (sample size), type of exposure, exposure measurement and evaluation method (medical diagnosis or questionnaires), type of cancer and classification of the result. In case of disagreement between the two reviewers at any stage the information will be sent to a third reviewer for decision-making

2.3.3. Assessment of risk of bias

The Newcastle Ottawa-NOS quality assessment scale will be used for the assessment of risk of bias. This scale allows evaluating the reliability and validity of the extracted studies and reducing the bias in the investigation, using a maximum scoring system of 9 points through 3 perspectives: selection of

study groups, comparability of the population and determination of exposure or results of interest. This evaluation will be carried out by two independent reviewers and any disagreement between the two reviewers will be resolved by the third review author if necessary.

2.3.4. Mensuares of treatment effect

For the evaluation of the studies, the Odd Ratio (OR), Relative Risk (RR) and 95% Confidence Intervals (CI) will be taken into account.

2.3.5. Strategy for data synthesis

The heterogeneity of the data will be statistically assessed with the Cochran Q test and the I squared (I^2) statistic will be used to quantify the degree of heterogeneity between the studies. The random effect model will be used for the meta-analysis. A combination of odds ratios (OR), relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI) will be used for the metanalysis taking into considering the Cochrane guidelines. A systematic narrative review will be performed as a qualitative analysis in case of few studies or high level of heterogeneity.

2.3.6. Analysis of subgroups or subsets

Before deciding to perform a subgroup analysis, we will evaluate the heterogeneity and the number of studies available. Subgroup and meta-regression analysis will be performed to explain any observed heterogeneity. The covariates included in the review will be the geographic region, sample size, follow-up period, type of cancer and time of exposure.

The funnel plot, the Begg test, and Egger test at $p > 0.05$ will be used to reduce publication bias. All analysis will be carried out using the package RevMan.

2.3.7. Sensitivity analysis and summary of evidence

A sensitivity analysis will be performed to verify the robustness of primary efficacy and safety of articles. The impacts of methodological quality, sample size and missing data will also be evaluated.

2.3.8. Ethics and dissemination

Ethics approval is not required, as data will not be collected from individual patients directly. The results will be disseminated through a scientific journal peer review through a publication. Essential protocol amendments will be documented in the full review.

2.3.9. Patient and public involvement

In our systematic review, the data will not be collected directly from patients but from published studies that will be selected and in the main databases such as pubmed, scopus and web of scienc.

3. Conclusion

The risk associated with cancer for farmers is a theory that has been growing year after year by observing the statistics among farmers who have this disease, which is why in this systematic review we will provide an evaluation of the studies that have been carried out. The process of conducting this review will be divided into 4 parts: identification, inclusion in the study, data extraction and data synthesis. The conclusions of this review can provide data to determine and control the exposures that farmers have and establish greater controls, in addition to providing information to determine the permissible limit for humans of this pesticide.

Review status

Preliminary searches.

Autor contributions

Reference

Acquavella, J., Garabrant, D., Marsh, G., Sorahan, T., & Weed, D. L. (2016). Glyphosate epidemiology expert

- panel review: a weight of evidence systematic review of the relationship between glyphosate exposure and non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Critical Reviews in Toxicology*, 46, 28–43. <https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1214681>
- Agostini, L. P., Dettogni, R. S., dos Reis, R. S., Stur, E., dos Santos, E. V. W., Ventrone, D. P., Garcia, F. M., Cardoso, R. C., Graceli, J. B., & Louro, I. D. (2019). Effects of glyphosate exposure on human health: Insights from epidemiological and in vitro studies. *Science of the Total Environment*, xxxx, 135808. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135808>
- Agostini, L. P., Dettogni, R. S., dos Reis, R. S., Stur, E., dos Santos, E. V. W., Ventrone, D. P., Garcia, F. M., Cardoso, R. C., Graceli, J. B., & Louro, I. D. (2020). Effects of glyphosate exposure on human health: Insights from epidemiological and in vitro studies. *Science of the Total Environment*, 705. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135808>
- Alavanja, M. C. R., Ross, M. K., & Bonner, M. R. (2013). Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 63(2), 120–142. <https://doi.org/10.3322/caac.21170>
- Alexander, D., Weed, D. L., Mink, P. J., & Mitchell, M. E. (2012). A weight-of-evidence review of colorectal cancer in pesticide applicators: The agricultural health study and other epidemiologic studies. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 85(7), 715–745. <https://doi.org/10.1007/s00420-011-0723-7>
- Andreotti, G., Koutros, S., Hofmann, J. N., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Lynch, C. F., Lerro, C. C., De Roos, A. J., Parks, C. G., Alavanja, M. C., Silverman, D. T., & Beane Freeman, L. E. (2018a). Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 110(5), 509–516. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx233>

- Andreotti, G., Koutros, S., Hofmann, J. N., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Lynch, C. F., Lerro, C. C., De Roos, A. J., Parks, C. G., Alavanja, M. C., Silverman, D. T., & Beane Freeman, L. E. (2018b). Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 110(5), 509–516.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djx233>
- Anifandis, G., Katsanaki, K., Lagodonti, G., Messini, C., Simopoulou, M., Dafopoulos, K., & Daponte, A. (2018). The effect of glyphosate on human sperm motility and sperm DNA fragmentation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(6).
<https://doi.org/10.3390/ijerph15061117>
- Ascough, J. C., Fathelrahman, E. M., & McMaster, G. S. (2008). Insect Pest Models and Insecticide Application. *Encyclopedia of Ecology, Five-Volume Set*, 1978–1985.
<https://doi.org/10.1016/B978-008045405-4.00208-1>
- Atlantic Working Group. (2005). Environmental Protection Pesticide Business Manual landscape. In *Landscape* (Vol. 2, p. 330100).
https://www.krsu.edu.kg/index.php?option=com_content&view=article&id=1074:history&catid=171:obshchaya-informatsiya&Itemid=568&lang=en
- Baer, K. N., & Marcel, B. J. (2014). Glyphosate. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, 2, 767–769. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00148-2>
- Bassil, K. L., Vakil, C., Sanborn, M., Cole, D. C., Kaur, J. S., & Kerr, K. J. (2007). Cancer health effects of pesticides: Systematic review. *Canadian Family Physician*, 53(10), 1705–1711.
- Benbrook, C. M. (2019). How did the US EPA and IARC reach diametrically opposed conclusions on the genotoxicity of glyphosate-based herbicides? *Environmental Sciences Europe*, 31(1).
<https://doi.org/10.1186/s12302-018-0184-7>
- Beukelman, T., & Brunner, H. I. (2016). Trial Design, Measurement, and Analysis of Clinical Investigations. In *Textbook of Pediatric*

- Rheumatology* (Seventh Ed).
Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-323-24145-8.00006-5>
- Blair, A., Ph, D., Freeman, L. B., & Ph, D. (2009). Epidemiologic Studies of Cancer in Agricultural Populations: Observations and Future Directions Aaron. *National Institute of Health (NIH)*, 14(2), 125–131.
<https://doi.org/10.1080/10599240902779436>.Epidemiologic
- Bolognesi, C., Carrasquilla, G., Volpi, S., Solomon, K. R., & Marshall, E. J. P. (2009). Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: Association to occupational exposure to glyphosate. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, 72(15–16), 986–997.
<https://doi.org/10.1080/15287390902929741>
- Bolognesi, C., & Merlo, F. D. (2011). Pesticides: Human Health Effects. *Encyclopedia of Environmental Health*, 438–453.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52272-6.00592-4>
- Butler, A., Hall, H., & Copnell, B. (2016). A Guide to Writing a Qualitative Systematic Review Protocol to Enhance Evidence-Based Practice in Nursing and Health Care. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 13(3), 241–249.
<https://doi.org/10.1111/wvn.12134>
- Camacho, A., & Mejía, D. (2017). The health consequences of aerial spraying illicit crops: The case of Colombia. *Journal of Health Economics*, 54, 147–160.
<https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2017.04.005>
- Carson, K. L., Mertz, D., & Loeb, M. (2014). Newcastle-Ottawa Scale: Comparing reviewers’ to authors’ assessments. *BMC Medical Research Methodology*, 14(1), 1–5.
<https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-45>
- Centner, T. J., Russell, L., & Mays, M. (2019). Viewing evidence of harm accompanying uses of glyphosate-based herbicides under US legal requirements. *Science of the Total Environment*, 648, 609–617.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.156>
- Chang, E. T., & Delzell, E. (2016).

- Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. *Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 51(6), 402–434. <https://doi.org/10.1080/03601234.2016.1142748>
- Cochrane. (2011). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, in Spanish]. *The Cochrane Collaboration, March*, 1–639. www.cochrane-handbook.org
- Connolly, A., Leahy, M., Jones, K., Kenny, L., & Coggins, M. A. (2018). Glyphosate in Irish adults - A pilot study in 2017. *Environmental Research*, 165(April), 235–236. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.04.025>
- Costa, L., & Aschner, M. (2014). Toxicology of pesticides. In *Medecine Biologie Environnement* (Third Edit, Vol. 14, Issue 1). Elsevier. <https://doi.org/10.1136/oem.34.2.152>
- Crump, K. (2020). The Potential Effects of Recall Bias and Selection Bias on the Epidemiological Evidence for the Carcinogenicity of Glyphosate. *Risk Analysis*, 40(4), 696–704. <https://doi.org/10.1111/risa.13440>
- Department of Health Services. (2003). PESTICIDES AND HERBICIDES | Types, Uses, and Determination of Herbicides. In *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/b0-12-227055-x/00910-x>
- Duke, S. O., & Dayan, F. E. (2011). Bioactivity of Herbicides. In *Comprehensive Biotechnology, Second Edition* (Second Edi, Vol. 4). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-088504-9.00273-7>
- EFSA. (2016). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance isoproturon. *EFSA Journal*, 13(8), 4206. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4206>
- Engel, L. S., Werder, E., Satagopan, J., Blair, A., Hoppin, J. A., Koutros, S., Lerro, C. C., Sandler, D. P., Alavanja, M. C., & Beane Freeman,

- L. E. (2017). Insecticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *Environmental Health Perspectives*, 125(9), 1–10.
<https://doi.org/10.1289/EHP1295>
- FAO. (2018). Transformar la alimentación y la agricultura para alcanzar los ODS. In *Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura*.
<http://www.fao.org/3/I9900ES/i9900es.PDF>
- Fuchs, A., Kouimintzis, D., Neumann, G., & Kirch, W. (2007). Health risks related to crop farming in Europe. *Journal of Public Health*, 15(4), 233–244.
<https://doi.org/10.1007/s10389-007-0131-3>
- Ghisi, N. de C., Oliveira, E. C. de, & Prioli, A. J. (2016). Does exposure to glyphosate lead to an increase in the micronuclei frequency? A systematic and meta-analytic review. *Chemosphere*, 145, 42–54.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.11.044>
- Gill, J. P. K., Sethi, N., Mohan, A., Datta, S., & Girdhar, M. (2018). Glyphosate toxicity for animals. *Environmental Chemistry Letters*, 16(2), 401–426.
<https://doi.org/10.1007/s10311-017-0689-0>
- Henderson, A., Gervais, J., Luukinen, B., Buhl, K., Piedra, D., Strid, A., Cross, A., & Jenkins, J. (2010). *Hoja de datos tecnicos de glifosato*. Centro Nacional de Informacion Sobre Pesticidas.
- Hernández, F., Bakker, J., Bijlsma, L., de Boer, J., Botero-Coy, A. M., Bruinen de Bruin, Y., Fischer, S., Hollender, J., Kasprzyk-Hordern, B., Lamoree, M., López, F. J., Laak, T. L. te., van Leerdam, J. A., Sancho, J. V., Schymanski, E. L., de Voogt, P., & Hogendoorn, E. A. (2019). The role of analytical chemistry in exposure science: Focus on the aquatic environment. *Chemosphere*, 222, 564–583.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.01.118>
- IARC. (2017). *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - volume 112: Some organophosphate insecticides and herbicides - Glyphosate* (Vol. 112).

- <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/mono112.pdf>
<http://monographs.iarc.fr/EN/G/Monographs/vol112/mono112.pdf>
- Infante, P. F., Melnick, R., Vainio, H., & Huff, J. (2018). Commentary: IARC Monographs Program and public health under siege by corporate interests. *American Journal of Industrial Medicine*, 61(4), 277–281. <https://doi.org/10.1002/ajim.22811>
- International Labour Organization. (2007). AGRICULTURAL WORKERS AND THEIR CONTRIBUTION TO SUSTAINABLE. In *Organization*.
- Kachuri, L., Harris, M. A., MacLeod, J. S., Tjepkema, M., Peters, P. A., & Demers, P. A. (2017). Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: Results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer*, 17(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3346-x>
- Kier, L. D. (2015). Review of genotoxicity biomonitoring studies of glyphosate-based formulations. *Critical Reviews in Toxicology*, 45(3), 209–218. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1010194>
- Latifovic, L., Freeman, L. E. B., Spinelli, J. J., Pahwa, M., Kachuri, L., Blair, A., Cantor, K. P., Zahm, S. H., Weisenburger, D. D., McLaughlin, J. R., Dosman, J. A., Pahwa, P., Koutros, S., Demers, P. A., & Harris, S. A. (2020). Pesticide use and risk of Hodgkin lymphoma: results from the North American Pooled Project (NAPP). *Cancer Causes and Control*, 31(6), 583–599. <https://doi.org/10.1007/s10552-020-01301-4>
- Lemarchand, C., Tual, S., Levêque-Morlais, N., Perrier, S., Belot, A., Velten, M., Guizard, A.-V., Marcotullio, E., Monnereau, A., Clin, B., Baldi, I., & Lebailly, P. (2017). Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005–2011) Europe PMC Funders Group. *Cancer Epidemiol*, 49, 175–185. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.06.003>
- Leon, M. E., Schinasi, L. H., Lebailly, P., Beane Freeman, L. E., Nordby, K. C., Ferro, G., Monnereau, A.,

- Brouwer, M., Tual, S., Baldi, I., Kjaerheim, K., Hofmann, J. N., Kristensen, P., Koutros, S., Straif, K., Kromhout, H., & Schüz, J. (2019). Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: A pooled analysis from the AGRICOH consortium. *International Journal of Epidemiology*, 48(5), 1519–1535. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz017>
- Lewis-Mikhael, A. M., Olmedo-Requena, R., Martínez-Ruiz, V., Bueno-Cavanillas, A., & Jiménez-Moleón, J. J. (2015). Organochlorine pesticides and prostate cancer, Is there an association? A meta-analysis of epidemiological evidence. *Cancer Causes and Control*, 26(10), 1375–1392. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0643-z>
- McHenry, L. B. (2018). The Monsanto Papers: Poisoning the scientific well. *The International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 29(3–4), 193–205. <https://doi.org/10.3233/JRS-180028>
- Meftaul, I. M., Venkateswarlu, K., Dharmarajan, R., Annamalai, P., Asaduzzaman, M., Parven, A., & Megharaj, M. (2020). Controversies over human health and ecological impacts of glyphosate: Is it to be banned in modern agriculture? *Environmental Pollution*, 263, 114372. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114372>
- Mertens, M., Höss, S., Neumann, G., Afzal, J., & Reichenbecher, W. (2018). Glyphosate, a chelating agent—relevant for ecological risk assessment? *Environmental Science and Pollution Research*, 25(6), 5298–5317. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-1080-1>
- Mesnager, R., Defarge, N., Spiroux de Vendômois, J., & Séralini, G. E. (2015). Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. *Food and Chemical Toxicology*, 84, 133–153. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.08.012>
- Mesnager, Robin, & Antoniou, M. N.

- (2017). Facts and Fallacies in the Debate on Glyphosate Toxicity. *Frontiers in Public Health*, 5(November), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00316>
- MINAGRICULTURA. (2018). *INFORME DE GESTIÓN 2017 Bogotá D. C., enero de 2018* (Vol. 2017).
- Moola, S., Munn, Z., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Lisy, K., Tufanaru, C., Qureshi, R., Mattis, P., & Mu, P. (2015). Conducting systematic reviews of association (etiology): The Joanna Briggs Institute's approach. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 13(3), 163–169. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000064>
- Munn, Z., Stern, C., Aromataris, E., Lockwood, C., & Jordan, Z. (2018). What kind of systematic review should i conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. *BMC Medical Research Methodology*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0468-4>
- Pahwa, M., Beane Freeman, L. E., Spinelli, J. J., Blair, A., McLaughlin, J. R., Zahm, S. H., Cantor, K. P., Weisenburger, D. D., Pahwa, P., Dosman, J. A., Demers, P. A., & Harris, S. A. (2019). Glyphosate use and associations with non-hodgkin lymphoma major histological subtypes: Findings from the North American pooled project. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 45(6), 600–609. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3830>
- Perrotta, C., Staines, A., & Cocco, P. (2008). Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-3-27>
- Perry, M. J., Mandrioli, D., Belpoggi, F., Manservigi, F., Panzacchi, S., & Irwin, C. (2019). Historical evidence of glyphosate exposure from a US agricultural cohort. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 18(1), 1–4.

- <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0474-6>
- Presutti, R., Harris, S. A., Kachuri, L., Spinelli, J. J., Pahwa, M., Blair, A., Zahm, S. H., Cantor, K. P., Weisenburger, D. D., Pahwa, P., McLaughlin, J. R., Dosman, J. A., & Freeman, L. B. (2016). Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American Pooled Project. *International Journal of Cancer*, 139(8), 1703–1714. <https://doi.org/10.1002/ijc.30218>
- Ruuskanen, Rainioa, S. M., Uusitaloa, M., Saikkonenb, K., & Marjo Helander. (2019). Parental effects via glyphosate-based herbicides in a bird model? Suvi Ruuskanen*. *BioRxiv*, 1–26. <https://doi.org/10.1101/2019.12.21.885855>
- Samet, J. M. (2019). Expert review under attack: Glyphosate, talc, and cancer. *American Journal of Public Health*, 109(7), 976–978. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305131>
- Sheppard, L., & Shaffer, R. M. (2019). Re: Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 111(2), 214–215. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy200>
- Singh, M., & Sharma, S. D. (2008). Benefits of Triazine Herbicides and Other Weed Control Technology in Citrus Management. In *The Triazine Herbicides* (Vol. 2003). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-044451167-6.50019-2>
- Solomon, K. R., Marshall, E. J. P., & Carrasquilla, G. (2009). Human health and environmental risks from the use of glyphosate formulations to control the production of coca in Colombia: Overview and conclusions. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, 72(15–16), 914–920. <https://doi.org/10.1080/15287390902929659>
- Song, H. Y., Kim, Y. H., Seok, S. J., Gil, H. W., & Hong, S. Y. (2012). In vitro cytotoxic effect of glyphosate mixture containing surfactants. *Journal of Korean Medical Science*, 27(7), 711–715. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.7.711>

- Sorahan, T. (2015). Multiple myeloma and glyphosate use: A re-analysis of US agricultural health study (AHS) data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(2), 1548–1559.
<https://doi.org/10.3390/ijerph120201548>
- Stanganelli, I., De Felici, M. B., Mandel, V. D., Caini, S., Raimondi, S., Corso, F., Bellerba, F., Quaglino, P., Sanlorenzo, M., Ribero, S., Medri, M., Farnetani, F., Feliciani, C., Pellacani, G., & Gandini, S. (2020). The association between pesticide use and cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(4), 691–708.
<https://doi.org/10.1111/jdv.15964>
- Tarazona, J. V., Court-Marques, D., Tiramani, M., Reich, H., Pfeil, R., Istace, F., & Crivellente, F. (2017). Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. *Archives of Toxicology*, 91(8), 2723–2743.
<https://doi.org/10.1007/s00204-017-1962-5>
- US EPA. (2016). Glyphosate Issue Paper: Evaluation of Carcinogenic Potential. *EPA's Office of Pesticide Programs*, 227.
https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/glyphosate_issue_paper_evaluation_of_carcinogenic_potential.pdf
- Van Maele-Fabry, G., Libotte, V., Willems, J., & Lison, D. (2006). Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes and Control*, 17(4), 353–373.
<https://doi.org/10.1007/s10552-005-0443-y>
- Vazquez, M. A., Maturano, E., Etchegoyen, A., Difilippo, F. S., & Maclean, B. (2017). Association between Cancer and Environmental Exposure to Glyphosate. *International Journal of Clinical Medicine*, 08(02), 73–85.
<https://doi.org/10.4236/ijcm.2017.82007>
- Ware Solomon, W. K., Cerdeira, A., Anadón, A., Carrasquilla, G.,

- Marshall, E., Solomon, K. R., Anadón, A., Carrasquilla, G., Cerdeira, A. L., Marshall, J., & Sanin, L.-H. (2007). Coca and Poppy Eradication in Colombia: Environmental and Human Health Assessment of Aerially Applied Glyphosate. *Springer*, 43–125. https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-0-387-36903-7_2.pdf
- Williams, G. M., Aardema, M., Acquavella, J., Berry, S. C., Brusick, D., Burns, M. M., de Camargo, J. L. V., Garabrant, D., Greim, H. A., Kier, L. D., Kirkland, D. J., Marsh, G., Solomon, K. R., Sorahan, T., Roberts, A., & Weed, D. L. (2016). A review of the carcinogenic potential of glyphosate by four independent expert panels and comparison to the IARC assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, 46, 3–20. <https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1214677>
- Zamora-Sequeira, R., Starbird-Pérez, R., Rojas-Carillo, O., & Vargas-Villalobos, S. (2019). What are the main sensor methods for quantifying pesticides in agricultural activities? A review. *Molecules*, 24(14), 1–26. <https://doi.org/10.3390/molecules24142659>
- Zhang, L., Rana, I., Shaffer, R. M., Taioli, E., & Sheppard, L. (2019a). Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 781(September 2018), 186–206. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.001>
- Zhang, L., Rana, I., Shaffer, R. M., Taioli, E., & Sheppard, L. (2019b). *EXPOSURE TO GLYPHOSATE BASED HERBICIDES AND RISK FOR NON HODGKIN LYMPHOMA A META ANALYSIS AND SUPPORTING EVIDENCE.pdf* (pp. 186–206).
- Zhou, Y., Wu, J., Wang, B., Duan, L., Zhang, Y., Zhao, W., Wang, F., Sui, Q., Chen, Z., Xu, D., Li, Q., & Yu, G. (2020). Occurrence, source and ecotoxicological risk assessment of pesticides in surface water of Wujin District (northwest of Taihu Lake), China. *Environmental Pollution*,

265, 114953.

0.114953

<https://doi.org/10.1016/j.envpol.202>

